

Aus der Medizinischen Klinik des Klinikums Steglitz
der Freien Universität Berlin

Direktor: Prof. Dr. M. Schwab

ZUR PHARMAKOKINETIK DES
AMPICILLINS UND CEPHALORIDINS

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Wolfgang Volker Holitzner

Berlin

1971

Referent: Professor Dr. med. M. Schwab

Korreferent: Professor Dr. med. H. Kewitz



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche
der Freien Universität Berlin

Promoviert am 30. August 1971

ZUR PHARMAKOKINETIK DES AMPICILLINS UND CEPHALORIDINS

INHALTSVERZEICHNIS

=====

<u>EINLEITUNG</u>	1
<u>Bestimmung der Nierenfunktion</u>	2
 I. AMPICILLIN	6
Eigenschaften des Ampicillins	8
Wirkungsmechanismus	8
Wirkungsbereich und Indikation	9
Eiweißbindung	12
Nebenwirkungen	12
Erarbeitung der Dosierungsrichtlinien	13
=====	
<u>Material und Methoden</u>	13
Ampicillin-Halbwertszeit	14
Ampicillin-Bestimmung im Serum	14
Das Vorgehen im Einzelnen	15
<u>Mathematische Analyse der Serumspiegelkurven</u>	
<u>und Ergebnisse</u>	18
<u>Diskussion der Ergebnisse</u>	26
 II. CEPHALORIDIN	30
Eigenschaften des Cephaloridins	32
Wirkungsmechanismus	33
Wirkungsbereich und Indikation	33
Eiweißbindung	34
Nebenwirkungen	35
Erarbeitung der Dosierungsrichtlinien	36
=====	
<u>Material und Methoden</u>	37
<u>Ergebnisse</u>	37
<u>Diskussion der Ergebnisse</u>	37
 TABELLEN	40
LITERATURVERZEICHNIS	63
ZUSAMMENFASSUNG	68

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Die Therapie bakterieller Infektionen wird meist schon dann begonnen, wenn die pathogenen Keime und ihre Resistenzlage noch nicht bekannt sind. Antibiotika mit breitem Wirkungsspektrum sind daher stets von großem Interesse. Das Ampicillin - das erste Penicillin mit einer Wirksamkeit gegen gramnegative Keime - fand daher schon rasch weite Verbreitung. Ebenso wurde dem Cephaloridin von Anfang an großes Interesse entgegengebracht. Obwohl beide Antibiotika nun schon einige Jahre verwendet werden, sind eine Reihe wichtiger pharmakokinetischer Daten noch nicht erarbeitet. Insbesondere liegen keine Untersuchungen darüber vor, welche Spiegel bei eingeschränkter Nierenfunktion zu erwarten sind. In diesen Fragen genaueren Aufschluß zu erhalten, ist das Ziel der vorliegenden Arbeit.

Praktisch befindet sich der Kliniker sehr oft in der Situation, Patienten mit veränderten Ausscheidungsverhältnissen behandeln zu müssen, denn nicht nur bei Kranken mit einem primären Nierenleiden sind verlängerte Antibiotika-Halbwertszeiten zu erwarten, sondern auch bei septischen Krankheitsbildern bedingt die Kreislaufdepression eine Verminderung des Nierenplasmastromes. Weiter sind bakterielle Infektionen nicht selten Komplikationen schwerer klinischer Zustandsbilder, die als solche mit einer Verminderung des Blutvolumens und einer ungünstigen Kreislauftsituation einhergehen, wie z. B. Vergiftungen, Verletzungen, Herz- und Lungeninfarkte, postoperative Phasen usw. In allen genannten Fällen kann nicht von der Annahme ausgegangen werden, daß die Antibiotika in normaler Geschwindigkeit eliminiert werden. Alle angeführten klinischen Situationen erfordern aber eine energische Therapie und hiermit ergibt sich die Frage nach geeigneten Dosierungen, die (a) einen hohen Antibiotika-Spiegel im Serum garantieren und (b) toxische Folgen (die ja auch bei Penicillinen möglich sind) ausschließen. Besonders vom Cephaloridin ist bekannt, daß es bei extremen Dosierungen zu Nierenschädigungen führen kann, und so gerade bei Patienten mit Niereninsuffizienz,

bei denen die Gefahr der Kumulation größer ist, schwerwiegende Folgen möglich sind. Bei solchen Patienten können bereits "normale" Dosierungen zu unverantwortlich hohen Serumspiegeln führen. Eine übermäßige Dosissteigerung bei Normalpersonen hat selbstverständlich dieselben Folgen. Deshalb besteht oft die Tendenz, aus Angst vor Überdosierungen mit ihren toxischen Folgen, wertvolle Antibiotika in zu geringen Mengen einzusetzen. Somit wäre die Therapie aber unnütz, ja vielleicht sogar zum Nachteil des Patienten, da die Resistenzentwicklung der Keime gefördert wird.

Schon aus dem oben Angeführten wurde ersichtlich, daß jede vernünftige Dosierung eines renal ausgeschiedenen Medikamentes von der Nierenfunktion abhängig sein muß. Jede Funktionsstörung führt zu einer langsameren Ausscheidung des Präparates und somit zu einer verlängerten Halbwertszeit. Auch das untersuchte Ampicillin, ein halbsynthetisches Penicillin, und das Cephaloridin werden überwiegend renal eliminiert. Im Harn erscheinen sie in antibakteriell wirksamer Form, im Plasma sind therapeutisch wirksame Spiegelhöhen erreichbar. Bei Überdosierungen sind toxische Folgen möglich (s. auch später). Der behandelnde Arzt sollte sich also vor Therapiebeginn ein Bild über die Nierenfunktion machen. Hierbei ist es nun entscheidend, wie die Nierenfunktion definiert wird und wie sie klinisch einfach, schnell und hinreichend zuverlässig festgestellt werden kann.

Bestimmung der Nierenfunktion

Am zuverlässigsten läßt sich die Nierenfunktion durch Clearance-Bestimmungen feststellen, die man mit Inulin, Paraaminohippursäure (PAH) und anderen exogenen Stoffen durchführen kann. Der klinische und laboratoriumstechnische Aufwand ist jedoch sehr groß, so daß dem behandelnden Arzt diese Daten selten zur Verfügung stehen. Außerdem kann sich bei akutem und schnell ablaufendem Krankheitsgeschehen die Nierenfunktion

rasch ändern; eine kurzfristige häufige Wiederholung der Clearance-Bestimmung ist wegen der Belastung des Patienten aber indiskutabel. Anstelle der von außen zugeführten Substanzen kann auch eine endogene Substanz, deren Angebot wenig von äußeren Faktoren abhängig ist, herangezogen werden, nämlich das Plasmakreatinin. Es läßt sich im Serum nach der Methode von JAFFÉ in der Modifikation von POPPER, MANDEL und MAYER bestimmen, und die Berechnung der Clearance erfolgt aus dem 24-Stunden-Harn. Bei stärkeren Graden der Nierenfunktioneinschränkung kommt es aber zu einer tubulären Sekretion von Kreatinin, die bei normaler oder nur gering eingeschränkter Nierenfunktion nicht zu beobachten ist. Der Quotient Kreatininclearance / Inulinclearance liegt hier oft über eins [15]. Dieser Befund ist jedoch nicht konstant. Für klinische Zwecke hat sich die Bestimmung nur des Plasmakreatinins als brauchbar erwiesen, die auch einfach und schnell durchzuführen ist. Seine Größe ist nur wenig von der Proteinzufuhr abhängig, und bei Inulinclearancewerten unter 50 ml/min wird es "zu einem immer empfindlicheren Gradmesser für die Abnahme der Clearance" (SCHWAB [53]). Im Gegensatz dazu zeigt der Rest-N, wie auch die Befunde von GIOVANETTI [18], KLUTHE [29] und BERLYNE [9] mit extrem eiweißarmer Kost bestätigen, eine starke Abhängigkeit vom Eiweißgehalt der Nahrung. Da sich zwischen der Kreatininclearance und der Antibiotika-Halbwertszeit keine bessere Korrelation ergab als zwischen dem Plasmakreatinin und der Antibiotika-Halbwertszeit, ist letzteres wegen des einfacheren Nachweises vorzuziehen.

Um einen Eindruck zu gewinnen, welche Nierenfunktioneinschränkung bei welchen Plasmakreatininwerten zu erwarten ist, wurde bei 40 Patienten, bei denen aus diagnostischen Gründen eine Inulinclearance notwendig war, auch das Plasmakreatinin bestimmt. Die Regressionsanalyse zeigte, daß die Beziehung Inulinclearance / Plasmakreatinin sich durch eine lineare Funktion, eine Exponentialfunktion und Polynome verschiedener Grade nicht befriedigend erfassen ließ.

$$(1) \quad PK = (24,8 \pm 3,4) \cdot IC^{-(0,674 \pm 0,037)}$$

PK = Plasmakreatinin ; IC = Inulinclearance

ergab dagegen eine erstaunlich gute Annäherung. Tabelle 1 zeigt die entsprechenden Originalwerte. Man sieht, daß im allgemeinen $Y(I) =$ tatsächlich gefundenes Plasmakreatinin und $YR(I) =$ statistisch zu erwartendes Plasmakreatinin gut übereinstimmen, wenn auch im Einzelfall erhebliche Abweichungen vorkommen können. Insbesondere bei schon deutlich reduzierter Inulinclearance ist das Plasmakreatinin häufig noch normal. Dennoch erlaubt der Kreatininwert unterhalb einer Inulinclearance von ca. 60 ml/min eine für klinische Zwecke ausreichend genaue Abschätzung des Glomerulumfiltrats. In Tabelle 2 sind 23 Beispiele mit Hilfe der Potenzfunktion (1) ausgerechnet. Die gefundene mathematische Beziehung beschreibt folgenden Sachverhalt:

Bei hohen Werten für die Inulinclearance bedeutet selbst ein großer Schritt gegen Null, d. h. der Verlust von beispielsweise 40 ml Glomerulumfiltrat (s. Tabelle 2, Schritt von Nr. 2 zu Nr. 3) nur einen minimalen und klinisch absolut belanglosen Anstieg des Kreatinins, das hier als Beispiel einer harnpflichtigen Substanz angesehen werden soll. Bei geringen Werten für die Inulinclearance führen selbst kleinste Schritte gegen Null, d. h. der Verlust von beispielsweise 2 ml Glomerulumfiltrat (Schritt von Nr. 20 zu Nr. 21 in Tabelle 2) zu einem erheblichen Anstieg des Plasmakreatinins (und ebenso anderer harnpflichtigen Substanzen). Nun wird es verständlich, warum bei Nierenkranken mit fortschreitender Einschränkung der Nierenfunktion der klinische Status häufig normal ist. Ein gleichmäßig fortschreitender Schwund von Glomerula (z. B. bei einer Glomerulonephritis) führt lange Zeit zu keiner klinisch entscheidenden Steigerung harnpflichtiger Stoffe. Erst wenn die

Nierenfunktion auf etwa 1/6 eingeschränkt ist (Inulinclearance um 20 ml/min), bedeutet jeder weitere Untergang von Glomerula eine rasche Zunahme der Spiegelhöhe harnpflichtiger Substanzen und damit eine rasche Progredienz urämischer Symptomatik. Dieser "pseudoakute Beginn" des chronischen Nierenleidens wird dann erst klinisch erfaßt.

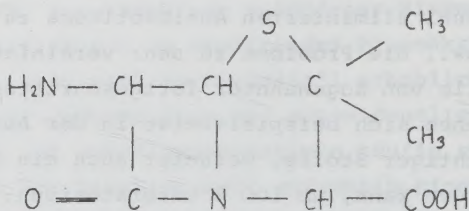
Die hier angeführten Berechnungen machen klar, daß z. B. Empfehlungen, bei "fortgeschrittener Niereninsuffizienz" die Dosis eines renal eliminierten Antibiotikums zu halbieren, zu vierteln usw., die Probleme zu sehr vereinfachen. Zwei Behandlungsfälle von sogenannter fortgeschrittener Niereninsuffizienz können sich beispielsweise in der Ausscheidungszeit harnpflichtiger Stoffe, worunter auch ein Antibiotikum verstanden werden kann, um 100 % unterscheiden. Für das Ampicillin ergibt sich z. B. bei einer Inulinclearance von 8 ml/min (Plasmakreatinin PK = 6,1 mg %) eine Halbwertszeit von 211 Minuten und bei einer Inulinclearance von 2 ml/min (PK = 15,5 mg %) eine Halbwertszeit von 474 Minuten, d. h. eine Differenz von 263 Minuten (also mehr als 100 %). Auch muß zwischen Patienten mit minimaler Nierenfunktion (Inulinclearance kleiner als 2 ml/min) und nierenlosen Patienten streng unterschieden werden, da zwischen diesen beiden Behandlungsfällen wiederum eine Halbwertszeitdifferenz von etwa 100 % liegen kann (s. Tabelle 11, Nr. 21,22,23).

Allgemeine Empfehlungen einer Dosisreduzierung sowie unabgestufte Angaben einer Halbwertszeitverkürzung bei eingeschränkter Nierenfunktion, wie sie von vielen Autoren angegeben werden [11,23,31,51,63], können nur begrenzt zur Lösung der Dosisprobleme beitragen. Deshalb wurden Dosisrichtlinien für das Ampicillin und das Cephaloridin erarbeitet, die die Nierenfunktion berücksichtigen.

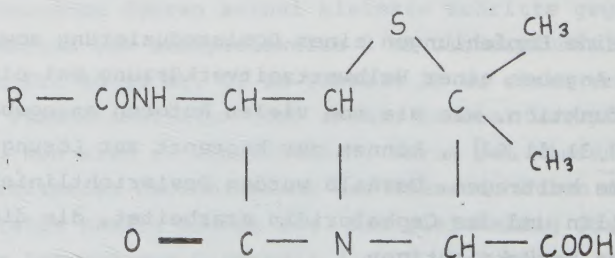
I. AMPICILLIN

Das Ampicillin gehört in die Gruppe der halbsynthetischen Penicilline, die gewöhnlich durch Acylierung des Penicillinstammkörpers, der 6 - Aminopenicillansäure (6-APS), hergestellt werden.

Strukturformel der 6 - APS

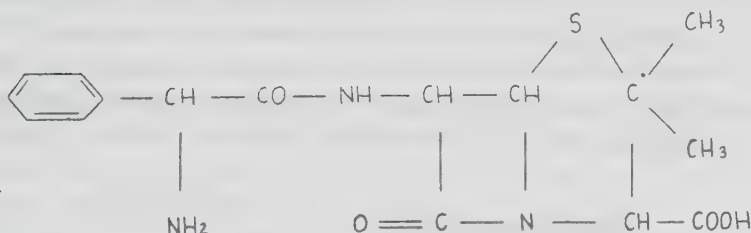


Allgemeine Formel der halbsynthetischen Penicilline



Die fünf bekanntesten Verbindungen dieser Art sind: Phenethicillin, Propicillin, Methicillin, Oxacillin, Ampicillin. Während der Wirkungsbereich der vier erstgenannten Antibiotika dem des Penicillin G vergleichbar ist, also gegen grampositive Erreger und gramnegative Kokken wirkend, umfaßt der Wirkungsbereich des Ampicillins nicht nur diese Bakterien, sondern auch einige gramnegative Stäbchen. Das wurde durch die Acylierung der 6 - APS mit D - Phenylglycin erreicht, wodurch sich für das Ampicillin, neben der bei allen Penicillinen vorhandenen freien Carboxylgruppe, eine freie Aminogruppe, auf die die Erweiterung des Wirkungsspektrums unter anderem zurückzuführen ist, ergibt. Allein die Einführung einer anderen Seitenkette hat also, wie bei so vielen Substanzen, auch hier die antimikrobielle Aktivität beträchtlich erweitert.

Strukturformel des Ampicillins



Chemischer Name: 6- [D-(-)-α -amino-α -phenylacetamido] - penicillansäure

Eigenschaften des Ampicillins

Das Ampicillin hat die Eigenschaften eines Peptides. Ähnlich dem Penicillin V zeigt es einen hohen Grad von Säurefestigkeit, so daß es auch oral anwendbar ist. Es läßt sich folgende Reihenfolge abnehmbarer Säurestabilität (im Vergleich zum Penicillin V) aufstellen:

Ampicillin > Penicillin V > Propicillin > Oxacillin > andere halbsynthetische Penicilline [4,5,6,20,34,37]. Das Ampicillin wird gut resorbiert und verteilt sich gleichmäßig im Körpergewebe. Die Wirksamkeit gegen Penicillinase bildende Keime ist nicht nennenswert. Es wird mit etwa derselben Geschwindigkeit gespalten wie Penicillin G. Dadurch ist der Anwendungsbereich des Ampicillins eingeschränkt, da berücksichtigt werden muß, daß die Penicillinase (ein Penicillin spaltendes Ferment) nicht nur von einer Zahl von Staphylokokkenstämmen produziert wird, sondern auch von einigen grampositiven und gramnegativen Bakterien, wie z. B. Stämmen von *Escherichia coli*, Vertretern der *Proteus*gruppe und *Aerobacter aerogenes*. Der spontane Aktivitätsverlust des Ampicillins ist verhältnismäßig gering. Er beträgt bei einem pH = 2 nach 2 Stunden bei 37° C nur ca. 5 % (Rolinson et al. [47]).

Wirkungsmechanismus

Der Wirkungsmechanismus des Ampicillins entspricht dem aller Penicilline. Es hemmt die Biosynthese der Zellwand. Somit kann es bakterizid wirken. Allerdings greift es nur Zellen an, die sich im Wachstum befinden. Versuche deuten darauf hin, daß es die Mucopolysaccharid-Synthese blockiert. Weiterhin kann es die Synthese von Nucleinsäuren und Proteinen hemmen und damit den Aufbau der Zellwand verhindern. Auch die Aufnahme von Glutaminsäure wird unterbrochen. Es häufen sich die Zellwand-Bausteine an, und Schädigungen der Zellwand sind zu beobachten.

Das kann bis zur Zell-Lyse führen oder auch zu beträchtlichen morphologischen Veränderungen der Bakterien. Die meisten Penicilline wirken nur auf grampositive Keime. Gramnegative Bakterien haben eine andere Zellwandstruktur, die aber auch von einigen Breitspektrum-Penicillinen, zu denen das Ampicillin gehört, angegriffen werden kann.

Für den Säugetierorganismus sind Penicilline weitgehend ungiftig, da derartige Zellwandstrukturen bei höheren Lebewesen nicht vorkommen.

Wirkungsbereich und Indikationen

Das Wirkungsspektrum des Ampicillins umfaßt, wie oben schon erwähnt, neben dem des Penicillins (grampositive Keime sowie gramnegative Kokken) auch gramnegative Stäbchen. Da es somit ungefähr das Wirkungsspektrum der Tetracycline und des Chloramphenicols hat, bezeichnet man es - in Analogie zu diesen Substanzen - häufig auch als Breitspektrum-Penicillin. In Tabelle 17 ist eine Anzahl von Keimen und ihre Empfindlichkeit gegenüber Ampicillin angegeben. Zum Vergleich sind auch die entsprechenden minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) von Penicillin G, Tetracyclin und Chloramphenicol angeführt. Die Keime, gegen die Ampicillin bedeutend besser wirksam ist als Penicillin G, also vor allem die gramnegativen Keime, sind besonders gekennzeichnet. Allerdings sind in Tabelle 17 von manchen Keimarten nur recht wenig Stämme geprüft worden. Autoren, die andere Stämme untersuchten, geben Werte an, die im Durchschnitt von den in Tabelle 17 angeführten abweichen. So fand NAUMANN [38] für die von ihm getesteten Pneumokokken minimale Hemmkonzentrationen von 0,024 - 0,049 mcg/ml. Für *Escherichia coli* und coliforme Keime ermittelte er Hemmwerte

zwischen 3 und mehr als 100 mcg/ml. Seine Angaben decken sich weitgehend mit den Ergebnissen anderer Autoren [6,7,58] . Die in Tabelle 17 für *E. coli* angegebenen Werte von 2,5 bis 5,0 mcg/ml mögen für die getesteten fünf Stämme zwar zutreffen, vermitteln wohl aber einen nicht ganz richtigen Eindruck, denn häufig liegen die minimalen Hemmkonzentrationen für *Coli*-Keime auch über 5,0 mcg/ml. Bemerkenswert ist - wie auch aus der Tabelle ersichtlich - die gute Empfindlichkeit von Salmonellen, Shigellen und Enterokokken (v. a. *Streptococcus faecalis*, aber auch *Str. glycerinaceus*, *Str. liquefaciens*, *Str. zymogenes*, *Str. durans*) auf Ampicillin. Siehe dazu auch Tabelle 18, die als Vergleich zu Tabelle 17 angeführt ist.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Ampicillin gegen grampositive Keime und gramnegative Kokken meist geringer (etwa 2- bis 3-fach) wirksam ist als Penicillin G und Penicillin V, jedoch besser als Tetracyclin und Chloramphenicol. Gegen Gramnegative Stäbchen ist die Wirksamkeit etwa der beiden genannten Breitspektrumantibiotika vergleichbar, also stets besser als Penicillin G und Penicillin V.

Bei den angegebenen minimalen Hemmkonzentrationen ist zu berücksichtigen, daß bei normaler Dosierung von Ampicillin lediglich mittlere Wirkstoffkonzentrationen im Serum von höchstens 6 mcg/ml erreichbar sind. Normalerweise werden Keime, deren mittlere Hemmkonzentrationen über 5 mcg/ml liegen, als gegen Ampicillin resistent angesehen. Das ist auch richtig, da die meisten gramnegativen Keime, gegen die Ampicillin besonders eingesetzt werden sollte, minimale Hemmkonzentrationen haben, die unter 5 mcg/ml liegen. Nur bei Harnwegsinfektionen könnte Ampicillin gegen Bakterien mit höheren Hemmkonzentrationen angewandt werden, da - wie auch später berichtet wird - die Harnkonzentrationen die Serumspiegel weit übertreffen. Gewöhnlich werden die Penicilline vergleichsweise aber niedrig dosiert.

Im allgemeinen beschränkt man sich bei den Penicillinen auf Serumspiegel, die weit unter toxischen Bereichen liegen. Zwar wurden in letzter Zeit unter anderem von STILLE [59] höhere Dosen propagiert, da die Verträglichkeit des Präparates meist recht gut ist, aber leider liegen ausreichende Untersuchungen zur therapeutischen Breite der Penicilline noch nicht vor. Interessant ist, daß STILLE in Sonderfällen effektive Blutspiegel von über 150 mcg/ml anstrebt. Als Indikation für derartig hochdosierte Ampicillin-Therapien definiert er:

- 1) Endokarditiden, durch Enterokokken und penicillinresistente Streptokokken hervorgerufen.
- 2) Salmonellen -Infektionen, wie Salmonellen-Endokarditis, Salmonellen -Meningitis, Salmonellen-Osteomyelitis, Typhusrezidive.
- 3) Gallenwegsinfektionen, weil Ampicillin nicht lebertoxisch wirkt. (Es muß allerdings berücksichtigt werden, daß die Erreger einer Cholangitis oft primär gegen Ampicillin resistent sind und daß die erreichbaren Konzentrationen in der Galle verhältnismäßig niedrig sind. Tetracycline und Chloramphenicol sind besser geeignet).
- 4) Meningitiden, die durch Haemophilus influenzae hervorgerufen worden sind.
- 5) Harnwegsinfektionen

Normal dosiert (Serumspiegel bis ca. 5 mcg/ml) läßt sich Ampicillin erfolgreich bei Infektionen im Bereich des Respirationstraktes (mischinfizierte chronisch-rezidivierende Bronchitiden, überwiegend mischinfizierte Bronchopneumonien, Lobärpneumonien, Pleuraempyeme), bei Gallenwegsinfektionen (denn Ampicillin wird auch durch die Galle ausgeschieden), vor allem bei Harnwegsinfektionen anwenden. Wie alle Penicilline erscheint das Ampicillin unverändert im Harn. Es können also sehr hohe Wirkstoffkonzentrationen im Urin erreicht werden, die weit über den Serumspiegeln liegen. Bei derartigen Erkrankungen hat sich

Ampicillin hervorragend bewährt und wird von vielen Autoren empfohlen (u. a. HÖFFLER [23] , NAUMANN [39]).

Die gegen viele Keime geringere bakteriostatische Wirksamkeit des Ampicillins gegenüber dem Penicillin G und Penicillin V läßt sich durch höhere Serumspiegel ausgleichen, die die bakteriostatischen Hemmkonzentrationen vieler Keime dann bei weitem übertreffen. Andererseits ist es wichtig zu wissen, daß geringe Dosiserhöhungen über die minimalen Hemmkonzentrationen hinaus bereits bakterizide Serunkonzentrationen hervorrufen [3,5,6,20,27,33,37,47,58] .

Eiweißbindung

Für die Einschätzung der Brauchbarkeit und in-vivo-Aktivität eines Chemotherapeutikums ist es erforderlich, das Ausmaß der Proteinbindung zu kennen. Der an die Serum-eiweißkörper gebundene Anteil eines Antibiotikums gilt als bakteriostatisch unwirksam. Hierbei handelt es sich aber nicht um eine chemische Bindung, sondern um eine adsorptive, die daher auch relativ leicht lösbar ist. Beim Ampicillin beträgt diese Eiweißbindung nach Untersuchungen von SCHOLTAN und SCHMID [52] etwa 12 %, d. h. 88 % der verabreichten Antibiotika-Menge sind aktiv gegen die zu bekämpfenden Keime wirksam. Von allen Penicillinen besitzt somit das Ampicillin die geringste Proteinbindung.

Nebenwirkungen

An Nebenwirkungen bei Ampicillin-Behandlung werden in der Literatur übereinstimmend nur wenige angegeben. Es wird berichtet von Meteorismus, Durchfällen, Appetitlosigkeit, Brechreiz und vor allem über urtikarielle Exantheme. Bei extremer Dosierung muß mit neurotoxischen Erscheinungen - generalisierten Krämpfen -

gerechnet werden, wie sie für das Penicillin G von BLOOMER [10] , NEW [41] , OLDSTONE [43] , SEAMANS [54] und SMITH [56] beschrieben wurden. Wegen dieser neurotoxischen Erscheinungen kann bei dem allgemeinen Trend zu hoher und höchster Dosierung eine beliebige Dosissteigerung solange nicht verantwortet werden, solange nicht einwandfrei eine Nierenfunktionsminderung ausgeschlossen werden kann.

Erarbeitung der Dosierungsrichtlinien

Um toxische Schäden bei der Ampicillin-Behandlung zu vermeiden, das Präparat aber auch bei Harnwegsinfektionen mit einhergehender Niereninsuffizienz wirkungsvoll einsetzen zu können, erscheint es notwendig, Dosierungsrichtlinien zu entwickeln, die bei Berücksichtigung der Nierenfunktion hohe, aber nicht toxisch wirkende Serumspiegel garantieren. Hierzu waren folgende Einzelfragen zu klären:

- 1) Wie groß ist das Verteilungsvolumen unseres Antibiotikums ?
- 2) In welcher Beziehung steht die Antibiotikum-Halbwertszeit zum Plasmakreatinin ?
- 3) Wie hängen die Serumspiegelgrößen von Dosis und Dosierungsintervall ab ?
- 4) Wie sind Tropfinfusionen zu dosieren ?

Material und Methoden

Da das Vorgehen sich bei den beiden eingehend untersuchten Antibiotika weitgehend gleicht, soll es nur beim Ampicillin ausführlich dargestellt werden. Bei der Besprechung des Cephaloridins sollen unter "Material und Methoden" nur Abweichungen von dem in folgenden geschilderten Vorgehen erwähnt werden.

Es wurde die Ampicillin-Halbwertszeit und das Plasmakreatinin von 23 Nierenkranken mit Kreatininwerten zwischen 1 und 19 mg % und von 11 nierengesunden jugendlichen Normalpersonen gemessen. Die Kreatinin-Bestimmung erfolgte nach der JAFFÉ-Reaktion in der Modifikation von POPPER und MANDEL.

Ampicillin-Halbwertszeit

Direkt vor, sowie 30, 60, 90, 120, 150 Minuten nach der Injektion von 0,5 g Ampicillin i. v. wurden Blutproben entnommen. Bei Patienten mit stärkerer Einschränkung der Nierenfunktion, bei denen also ein langsamer Abfall der Plasmaspiegel zu erwarten war, wurden zwischen den Blutentnahmen größere Abstände, mindestens 60 Minuten, gewählt. Dadurch konnten deutliche Konzentrationsunterschiede erhalten werden. Der Spiegelverlauf wurde bei solchen Patienten teilweise bis zu 720 Minuten verfolgt. Für jede Halbwertszeitbestimmung standen mindestens fünf Wertepaare (Entnahmezeit/Plasmaspiegel) zur Verfügung.

Ampicillin-Bestimmung im Serum

In den einzelnen Serumproben wurde die Ampicillin-Konzentration biologisch im Plattenlochtest ermittelt. Als Testkeim wurde *Bacillus subtilis* ATCC 66 33 verwendet. Der Nährboden für die Platten enthielt pro 100 ml 12 Tabletten Agar (Oxoid - Nr. CM 49) und 1,75 g "Antibiotic Medium Nr. 3" (Oxoid - Nr. CM 287). Es handelt sich um eine mit einem Phosphatpuffer auf einen pH-Wert von ca. 7 eingestellte Nährlösung.

Das Vorgehen im Einzelnen

Nach Herstellung des Nährbodens aus destilliertem Wasser, Agartabletten und "Antibiotic Medium Nr. 3" wurde dieser autoklaviert und danach im Wasserbad auf 50°C abgekühlt. Daraufhin wurde der Testkeim zugesetzt und nach gutem Durchmischen je 100 ml auf 25 mal 27 cm große mit einem Aluminiumrahmen versehene Platten aus geschliffenem Kristallglas ausgegossen. Zuvor waren die Platten auf einem Dreibein mittels einer Wasserwaage in eine genau waagerechte Position gebracht worden. Nach dem Abkühlen und Festwerden des Agar-Nährbodens wurden Löcher mit einem scharfen Stahlrohr, Durchmesser 0,9 cm, ausgestanzt und die Agarplättchen mit einem Löffel ausgehebert. Danach wurde das Untersuchungsmaterial in die Löcher mit Hilfe von Dosierspritzen, die ca. 0,1 ml fassen, eingebracht. Die Platten wurden nun für ca. 12 Stunden in den Drutschrank (Temperatur 30°C) gestellt. Es wuchs ein Bakterienteppich heran, d. h. der Nährboden trübte sich. Um die mit dem Antibiotikum gefüllten Löcher bildeten sich, entsprechend der Konzentration des Untersuchungsmaterials, mehr oder weniger große Hemmhöfe; hier war also der Agar-Nährboden noch klar und nicht durch das Bakterienwachstum eingetrübt. Da das Prinzip des Tests auf dem Vergleich der Hemmhofgrößen des Untersuchungsmaterials mit denen bekannter Standardwerte beruht, ist die absolute Menge, die jeweils in die Löcher gefüllt wird, belanglos. Es muß nur relativ die gleiche Menge sein, d. h. für Standard und Untersuchungsmaterial darf jeweils nur dieselbe Dosierspritze verwendet werden. In Vorversuchen hatte gezeigt werden können, daß die von den verwendeten Spritzen abgegebene Menge nur sehr gering schwankt. Es fand sich bei einer Spritze beispielsweise ein Mittelwert von $0,0751 \text{ ml} \pm 0,0005 \text{ ml}$ (als einfache Standardabweichung). Der Variationskoeffizient betrug 0,757 %. Es kann im folgenden

davon ausgegangen werden, daß die hierdurch bedingten Fehler veranachlässigt werden können. Auf jeder Platte liefen zwei Standardreihen von drei Werten mit, die folgende Ampicillin-Konzentrationen hatten: 20, 10, 5 mcg/ml. Die zu untersuchenden Seren wurden nur, wenn unbedingt notwendig verdünnt, um zusätzliche Fehler zu vermeiden. Für jede Serumprobe standen mindestens drei Löcher zur Verfügung, so daß jede Messung auf einer Dreifachbestimmung beruht. Die Ablesung der Hemmhofgrößen erfolgte mittels eines von BAUER et. al. [8] angegebenen Spezialgerätes, die Auswertung auf halblogarithmischen Papier, da die Hemmhofgröße und die Antibiotika-Konzentrationen in einer Exponentialfunktion voneinander abhängig sind. (Mathematische Einzelheiten siehe KAVANAGH [26] oder OBERZILL [42]). Später wurde die Auswertung der Untersuchungen einem Computerprogramm überlassen, das für die Beziehung Konzentration des Antibiotikums/Hemmhofgröße aus den Standardwerten die beste Exponentialfunktion ermittelte und hiernach berechnete, welcher Konzentration im Serum der gemessene Hemmhof entsprach.

Die biologische Methode zum Nachweis von Antibiotika erscheint zunächst einfach, sie ist aber mit einigen Fehlerquellen behaftet, deren Vermeidung besondere Erfahrung voraussetzt. Als größte Fehlerquelle ist die Zusammensetzung des Standards zu nennen. Die Untersuchung beruht schließlich auf einem Vergleich, die absolute Menge interessiert nicht. Es dürfen also nur Materialien verglichen werden, die im gleichen Milieu geprüft werden. Der Standard darf also nicht z. B. in einer wäßrigen Lösung angesetzt werden, während das Untersuchungsmaterial aus Serum besteht. Streng genommen dürfte der Serumspiegel nur an einem Standard gemessen werden, der im Leerserum desselben Patienten angesetzt wurde [48].

Dieses Vorgehen ist allerdings etwas umständlich, und entsprechen die Vorversuche mit den Seren verschiedener Nierenkranker und

Normalpersonen ergaben keine außerhalb der Methodik liegende Differenzen. Es ist deshalb zu vertreten, den Standard im Leerserum von Normalpersonen anzusetzen. Lediglich bei Patienten mit stärker verändertem Serumweißbild schien es erforderlich, den Standard im Leerserum des betreffenden Patienten anzusetzen. Bei der Herstellung des Serumstandards muß jedoch darauf geachtet werden, daß man frisches Serum oder Plasma einer Normalperson verwendet. Nach den vorliegenden Erfahrungen sind Humanseren, Plasma aus Blutkonserven, gepoolte Überstände aus Pilotröhrchen von Blutkonserven, mehrfach eingefrorene und aufgetaute Seren, und Humanalbuminlösungen ungeeignet. Eine weitere Fehlerquelle besteht in der Behandlung des Blutes direkt nach der Entnahme. Es ist erforderlich, das Serum innerhalb von maximal zwei Stunden zu gewinnen und tiefzufrieren, da es sonst zu einem spontanen Abfall des Antibiotikumgehaltes kommen kann. Nach dem Auftauen darf bis zum Aufbringen auf die Platte nur eine geringe Zeit, etwa eine Stunde, vergehen. Fehler der genannten Art können zu Serumspiegeln führen, die z. B. um den Faktor 2, 4 oder 5 falsch sind. Die dann wiederum falsch ausgesprochenen Dosierungsempfehlungen gefährden viele Patienten. Selbstverständlich läßt sich durch alle Vorsichtsmaßnahmen der Herausfall eines Einzelwertes aus dem Kurvenablauf nicht vermeiden. Der ist aber rasch zu erkennen und wenig folgenschwer.

Die im Plattenlochtestverfahren gefundenen Serumantibiotika-Spiegel wurden nach

$$(2) \quad Y_{(t)} = R \cdot e^{-\frac{\ln 2}{HWZ} \cdot t}$$

Y = Serumspiegel

t = Zeit

R = virtueller Serumspiegel, extrapoliert auf den Zeitpunkt Null (R ist der Spiegel unmittelbar nach der ersten Applikation unter der Annahme sofortiger Verteilung)

e = Grundzahl der natürlichen Logarithmen = 2,71 828...

$\ln 2$ = Logarithmus naturalis von 2 = 0,693

HWZ = Halbwertszeit

gemäß der Annahme einer exponentiellen Elimination einer Regressionsanalyse unterworfen. Das entsprechende Computerprogramm lieferte R, die Halbwertszeit (HWZ), den Korrelationskoeffizienten sowie jeweils die Standardabweichungen dieser Größen und die mittleren Fehler des Einzelwertes. In den seltenen Fällen, in denen der letztere über 8 % lag, wurden die entsprechenden Konzentrationszeitkurven für den weiteren Rechnungsgang nicht genutzt. Zwischen dem Wert R, der Dosis D und dem Verteilungsvolumen V V besteht folgende Beziehung:

$$(3) \quad R = \frac{D}{V V}$$

Für R und das Plasmakreatinin PK ließ sich keine voneinander abhängige Beziehung finden. Nach Gleichung (3) wurde das Verteilungsvolumen der einzelnen Patienten ermittelt und nach

$$(4) \quad VV \% = \frac{V}{GEW} \cdot 100$$

VV % = Verteilungsvolumen in Prozent des
Körpergewichts

V = Verteilungsvolumen

GEW = Gewicht des Patienten

in Prozenten des Körpergewichts ausgedrückt. Aus den sich ergebenden Daten wurden Mittelwerte und Standardabweichungen errechnet. Tabelle 10 gibt die für die beiden untersuchten Antibiotika festgestellten Verteilungsvolumina in Prozent des Körpergewichtes an.

Für allgemeine Berechnungen ist es weiterhin wichtig zu wissen, ob eine Abhängigkeit zwischen Dosis und Verteilungsvolumen innerhalb therapeutisch sinnvoller Bereiche besteht. Zwar ist das Vorliegen einer Beziehung zwischen diesen Werten a priori unwahrscheinlich, aber doch nicht auszuschließen. Das Problem wurde daher einer genaueren Analyse unterzogen: Normalpersonen erhielten 2, 3, 4 und 5 g Ampicillin i. v. . Danach wurden Serumspiegel und Verteilungsvolumina in der üblichen, beschriebenen Weise ermittelt. Die gefundenen Werte von R (= Dosis/VV) wurden mit den R-Werten verglichen, die bei Versuchen an 6 Patienten mit einer Dosis von 1 g Ampicillin und an 28 Patienten mit einer Dosis von 0,5 g Ampicillin gewonnen wurden (Tabelle 3). Schon bei einfacher Betrachtung der Daten gewinnt man den Eindruck, daß kein Zusammenhang zwischen Dosis und Verteilungsvolumen besteht. Bei der Regressionsanalyse zeigt sich, daß der Fehler von A, nämlich

FA, um eine Zehnerpotenz über A liegt und der Korrelationskoeffizient sehr klein ist, so daß eine Abhängigkeit, die im Zusammenhang von Bedeutung ist, verneint werden kann.

Die Halbwertzeiten, die sich aus der Analyse nach Gleichung (2) ergaben, mußten nun in Abhängigkeit zur Nierenfunktion, d. h. zur Höhe des Plasmakreatinins (PK), gebracht werden.

Die Potenzfunktion

$$(5) \text{ HWZ} = (43,7 \pm 2,5) \cdot \text{PK}^{(0,069 \pm 0,034)}$$

$$(\text{allgemeine Formel } \text{HWZ} = B \cdot \text{PK}^A)$$

stellte den funktionellen Zusammenhang am besten dar. Einen Überblick über die bei den beiden untersuchten Antibiotika ermittelten Werte für A und B gibt Tabelle 10. Die mit Gleichung (5) ausgedrückten Beziehungen der Halbwertzeiten zum Plasmakreatinin sind zur Orientierung in vielen Originaltabellen mit angeführt.

Nachdem die mittleren Verteilungsvolumina und Halbwertzeiten berechnet worden sind, lassen sich nun nach der von DOST [16] angegebenen Gleichung für den Blutspiegelverlauf bei wiederholten intravenösen Injektionen die Blutspiegel zu jedem beliebigen Zeitpunkt berechnen.

$$(6) \quad Y = R \cdot \frac{1 - e^{-N \frac{\ln 2}{\text{HWZ}} \cdot T}}{1 - e^{-\frac{\ln 2}{\text{HWZ}} \cdot T'}} \cdot e^{-\frac{\ln 2}{\text{HWZ}} \cdot T'}$$

- R = virtueller Serumspegel, extrapoliert auf den Zeitpunkt Null (R ist der Spiegel unmittelbar nach der ersten Applikation unter der Annahme sofortiger Verteilung)
 N = Anzahl der Applikationen
 T = Dosierungsintervall
 T' = Beliebiger Zeitpunkt in einem Dosierungsintervall
 HWZ = Halbwertszeit
 e = Grundzahl der natürlichen Logarithmen = 2,71 828 ...
 $\ln 2$ = natürlicher Logarithmus von 2 = 0,693

Da die Dost'sche Gleichung eine exponentielle Elimination voraussetzt, enthalten streng genommen die Berechnungen, die über 12 Stunden hinausgehen, eine gewisse Unsicherheit, denn die genannte Prämisse wurde nur bis zu 12 Stunden nach Injektion geprüft. Das dürfte jedoch belanglos sein, da Abweichungen von der exponentiellen Elimination, z. B. durch einen enterohepatischen Kreislauf bedingt, sich schon in den ersten 6 bis 8 Stunden nach der Injektion bemerkbar machen. Die Funktion (6) hat jeweils bei $T' = 0$ ein Maximum und bei $T' = T$ ein Minimum. Im Grenzfall, wenn N viel größer ist als $\frac{T}{HWZ}$, errechnen sich diese Extremalwerte aus den Gleichungen (7) und (8).

$$(7) \quad Y_{MAX} = \frac{R}{1 - e^{-\frac{\ln 2}{HWZ} \cdot T}}$$

$$(8) \quad Y_{MIN} = Y_{MAX} \cdot e^{-\frac{\ln 2}{HWZ} \cdot T}$$

Man kann weiterhin durch Integration der Gleichung (6) mit anschließendem Grenzübergang den effektiven Blutspiegel berechnen, der das zeitliche Mittel (unter Voraussetzung der Flächengleichheit) von (7) und (8) darstellt:

$$(9) \quad Y_{\text{EFF}} = \frac{R \cdot HWZ}{T \cdot \ln 2}$$

Von praktischer Bedeutung ist weiterhin die Frage, ob bei dem gewählten Dosierungsintervall und der vorliegenden Halbwertszeit eine Kumulation auftritt. Ziffernmäßig läßt sich dieser Umstand durch die Angabe der Anzahl N der Dosierungen ausdrücken, nach der der Blutspiegel Y nach Gleichung (6) einen Wert von z. B. 90 % des Grenzwertes YMAX erreicht hat. Die Berechnung liefert

$$(10) \quad N_{90} \approx 3 \cdot \frac{HWZ}{T}$$

Diese Gleichung (10) ist als mehr quantitativer Anzeiger für eine Kumulation anzusehen. So sind z. B. andere als ganzzahlige Werte von N offensichtlich sinnlos. Immerhin wird auf diese Weise auf das Vorliegen einer Kumulation aufmerksam gemacht. Die Angabe $N_{90} = 5$ bedeutet z. B., daß mit der fünften Applikation 90 % des in den Tabellen angegebenen Maximalwertes erreicht werden. Für die Formeln (8) bis (10) wurde ein Computerprogramm (DOST 1) geschrieben, das diese Größen

sowie ihre Standardabweichungen in Abhängigkeit vom Plasma-kreatinin für jede beliebige Kombination von Dosierungsintervall, Dosis und Körpergewicht zu berechnen gestattet. Ein Beispiel ist in Tabelle 4 dargestellt.

In der Praxis ist es oft vorteilhafter, nicht die Dosis, sondern einen extremalen Blutspiegel Y_{MAX} bzw. Y_{MIN} vorzugeben und nach der hierfür zu applizierenden Dosis zu fragen. Die Initialdosis D_1 ergibt sich aus der Gleichung (4) wie folgt:

$$(11) \quad D_1 = \frac{Y_{MAX} \cdot VV\% \cdot GEW}{10^5}$$

Die Erhaltungsdosis D_N beträgt:

$$(12) \quad D_N = D_1 (1 - e^{-\frac{\ln 2}{HWZ} \cdot T})$$

Die Minimaldosis ist gegeben durch:

$$(13) \quad Y_{MIN} = Y_{MAX} \cdot e^{-\frac{\ln 2}{HWZ} \cdot T}$$

Die effektive Dosis Y_{EFF} ist durch

$$(14) \quad Y_{EFF} = Y_{MAX} \cdot \frac{HWZ}{\ln 2} \cdot \frac{1}{T} \left(1 - e^{-\frac{\ln 2}{HWZ} \cdot T} \right)$$

gegeben. Für die Gleichungen (11) bis (14) gelten die Programme DOFK 1 (Vorgabe von Y_{MAX}) bzw. DOFH 1 (Vorgabe von Y_{MIN}).

Aus einer größeren Anzahl von Tabellen, die nach den Programmen DOST 1, DOFK 1, DOFH 1 berechnet wurden, wurden die Dosierungsempfehlungen zusammengestellt. Die jeweils angegebenen Fehler berücksichtigen die Standardabweichungen aller in Frage kommenden Parameter. Diese Fehler sind entscheidend von den individuell stark schwankenden Verteilungsvolumina (VV) abhängig und werden nur in geringem Umfang durch die Abweichungen von der Beziehung PK / HWZ bedingt. Als Beispiel ist Tabelle 4 angeführt, in der für ein willkürlich herausgegriffenes Beispiel zu DOST 1 die Blutspiegelwerte und ihre Fehler mit bzw. ohne Angabe einer Standardabweichung des Verteilungsvolumens berechnet worden sind. Die Tabellen 5 und 6 zeigen entsprechende Beispiele zu den Programmen DOFK 1 bzw. DOFH 1.

Bei Infusionen kann man weiterhin nach der Tropfgeschwindigkeit V fragen, die nach einer initialen intravenösen Dosis D 1 entsprechend Gleichung (11) zur Erzielung eines Blutspiegels Y erforderlich ist. Es ergibt sich:

$$(15) \quad V = \frac{\ln 2}{HWZ} \cdot \frac{Y \cdot VV\% \cdot GEW}{10^2} \quad [mg/ml]$$

Daraus folgt durch Vorgabe eines Tropfvolumens VT (in Litern) und einer Substanzmenge M (in mg) für den Fluß F

$$(16) \quad F = \frac{V \cdot VT}{10^3 \cdot M} \quad [\text{ml/min}]$$

und für die Tropfzeit

$$(17) \quad Z = \frac{VT}{F} \quad [\text{min}]$$

Die Werte der Gleichungen (11), (15), (16) und (17) einschließlich der zugehörigen Standardabweichungen, wurden für beliebige Kombinationen von Blutspiegeln Y, Körpergewichten GEW, Verteilungsvolumina VV, Tropfvolumina VT und Substanzmengen M vom Programm TROPF berechnet. Tabelle 8 zeigt ein Beispiel und Tabelle 14 die aus einer Vielzahl von Einzelberechnungen zusammengestellten Dosierungsempfehlungen unter Berücksichtigung von klinisch praktikablen Infusionszeiträumen. Zum Verständnis der pharmakokinetischen Gegebenheiten ist es wichtig festzustellen, daß in Sonderfällen der Tropfinfusion gilt:

$$(18) \quad Y_{\text{MAX}} = Y_{\text{MIN}} = Y_{\text{EFF}} = Y$$

Die Programme sind so allgemein geschrieben, daß sie für alle intravenös applizierten Pharmaka anwendbar sind, deren Elimination den Gesetzen einer Exponentialfunktion folgt, und deren

Verteilungsvolumina unabhängig von der Dosis sind. Zum Beweis der Richtigkeit der mathematischen Modelle von DOST wurde folgende Untersuchung durchgeführt: Drei Patienten mit unterschiedlichem Körpergewicht und unterschiedlichen Graden der Nierenfunktionseinschränkungen erhielten 8-stündlich 1 g Ampicillin i. v. . Vor jeder 6. Injektion, d. h. an jedem zweiten Tag, wurde eine Serumprobe entnommen und auf ihren Ampicillingehalt untersucht. Tabelle 9 zeigt die Ergebnisse und vergleicht sie mit den errechneten Werten. Die Werte stimmen recht gut überein und liegen zum größten Teil im Bereich der einfachen Standardabweichungen.

Diskussion der Ergebnisse

Die zur Erarbeitung der Dosierungsrichtlinien gestellten vier Einzelfragen konnten folgendermaßen geklärt werden:

1. Das relative Verteilungsvolumen des Ampicillins entspricht mit $19,3 \% \pm 1,62 \%$ des Körpergewichtes (Tabelle 10) quantitativ etwa dem Mannitraum und dem Thiosulfatraum, d. h. praktisch dem Extrazellulärraum. Dieser Befund war Veranlassung, auch den Antibiotikagehalt der Erythrozyten zu prüfen, wobei von der Voraussetzung ausgegangen wurde, daß eine Lösung aus hämolysierten Erythrozyten (unter verschiedenen Vorbehalten) etwa den Intrazellulärraum darstellt. Es fand sich, daß die Lösung aus hämolysierten Erythrozyten ca. 4 % der Ampicillinmenge enthielt, die im zuvor abgeheberten Plasma nachzuweisen gewesen war. Dieser Betrag entspricht der Plasmamenge, die auch nach scharfem Abzentrifugieren zwischen den Erythrozyten verbleibt. Weiterhin fand sich, daß mit Saponin hämolysiertes Vollblut eine um den Prozentsatz des Hämatokrits gegenüber dem Serum verminderte Ampicillin-Konzentration aufweist. Alle

Untersuchungsergebnisse sprechen dafür, daß sich Ampicillin vorwiegend im Extrazellulärraum verteilt. Die Verteilung erfolgt rasch, denn der 30-Minutenwert zeigt keine gerichtete Abweichung von der Exponentialfunktion.

2. Die Beziehung Ampicillin-Halbwertzeit/Plasmakreatinin läßt sich durch eine Potenzfunktion darstellen. Nach den Feststellungen über das Verhältnis Plasmakreatinin/Inulinclearance (s. Gleichung (1)) überrascht dieses Ergebnis nicht. Auch hier ergaben lineare und exponentielle Funktionen sowie Polynome schlechtere Darstellungen der Beziehung als die Potenzfunktion. Da sich auch ein ganz anderer nierenfunktionsabhängiger Prozeß, die intestinale Calciumresorption, am besten durch eine Potenzfunktion darstellen läßt [50], dürfte in diesem mathematischen Zusammenhang wohl ein allgemeineres Prinzip zu sehen sein.

3. Die Abhängigkeit der Serumspiegelgrößen von Dosis und Dosisintervall ist in den Tabellen 11, 12 und 13 dargestellt. Die zunächst willkürlich erscheinende Abstufung der 23 Behandlungsfälle berücksichtigt die nichtlineare Abhängigkeit der Antibiotika-Halbwertzeiten vom Plasmakreatinin bzw. von der Inulinclearance. Entsprechend dem Verhältnis Plasmakreatinin/Inulinclearance verändert sich auch hier die zu erwartende Halbwertzeit in Bereichen höherer Clearancewerte selbst bei größeren Schritten nur geringfügig. Die Abstände konnten hier also groß gewählt werden. Stärkere Grade der Nierenfunktions-einschränkung führen jedoch dazu, daß auch eine geringe Abnahme der Clearance eine starke Zunahme der Antibiotika-Halbwertzeit und somit hohe Serumspiegel hervorruft. Die Schritte wurden hier also kleiner gewählt. Bei hohen Clearancewerten, d. h. normaler Nierenfunktion, darf jedoch wegen der Fehlerbreite der Kreatininbestimmung dieser Maßstab nicht überfordert werden.

Die Handhabung der Tabellen hat unter Berücksichtigung der klinischen Gesamtsituation zu erfolgen. Als Hinweis möge dienen, daß der Behandlungsfall 1 einem kreislauf- und nieren-gesunden jüngeren Patienten, der Behandlungsfall 2 einem kreislauf- und nierengesunden älteren Patienten entspricht. Die Behandlungsfälle 3 bis 5 treffen z. B. bei Patienten mit deutlicher Herzinsuffizienz oder bei Patienten mit noch normalem Plasmakreatininwert, aber schon pathologischem i. v. Phenol-rottest [22] zu. Für Patienten eines chronischen Peritoneal-dialyseprogramms mit einer gewissen Restfunktion der Nieren gelten die Behandlungsfälle 18 bis 20, für Patienten eines chronischen Hämodialyseprogramms die Behandlungsfälle 21 und 22. Behandlungsfall 23 betrifft doppelseitig nephrektomierte Patienten.

Alle Ergebnisse und Meßgrößen wurden an Patienten mit stabilisierten Kreatininspiegeln gewonnen. Bei Behandlung von Patienten mit nicht konstanten Ausscheidungsverhältnissen der Nieren kann deshalb das Plasmakreatinin vom Vortage (wie es ja den Gegebenheiten in der Klinik entspricht) hier nur bedingt zur Einstufung eines Patienten herangezogen werden. Es empfiehlt sich die Annahme eines Behandlungsfalles, der je nach Änderungstendenz ein bis zwei Nummern höher oder tiefer liegt als es dem letzten zugänglichen Plasmakreatininwert entspricht.

In der Praxis erweist es sich als brauchbar, den minimalen Blutspiegel YMIN festzusetzen. Es wurden zwei Tabellen geschrieben mit minimalen Blutspiegeln YMIN zwischen 2 und 5 mcg/ml (Tabelle 1) und minimalen Blutspiegeln über 5 mcg/ml (Tabelle 12). Wie schon erwähnt, werden zwar im allgemeinen Keime mit minimalen Hemmkonzentrationen über 5 mcg/ml als resistent angesehen, genaue Angaben über toxische Spiegelhöhen liegen jedoch nicht vor. Andererseits könnte die volle Ausschöpfung des therapeutischen Spiegelraums von entscheidendem Nutzen sein. SMITH et al. [56] berichten, daß während der Penicillin G-Behandlung bei einigen

Patienten Krampfanfälle auftraten und zwar bei folgenden Serumspiegeln: 1150, 737, 1105, 778, 386, 308 und 983 IE/ml. Die Patienten mit den niedrigsten Serumspiegeln hatten relativ hohe Liquorspiegel, so daß eine besondere Durchlässigkeit der Blut-Hirn-Schranke angenommen werden kann. Aus diesen Untersuchungen kann man schließen, daß Spiegel von 800 IE/ml Penicillin G ($\approx$ 500 mcg/ml) nicht überschritten werden sollten. Im folgenden soll also davon ausgegangen werden, daß Spiegel bis zu YMAX-Werten von 500 mcg/ml und YEFF-Werten von 300 mcg/ml - normal durchlässige Meningen vorausgesetzt - noch als sicher angesehen werden können. Dosierungen, die YMAX-Werte von 900 mcg/ml von YEFF-Werte von 600 mcg/ml bewirken, sollten nur unter zwingender Indikation und strenger klinischer Überwachung gewählt werden. Die hier angegebenen und in Tabelle 7 zusammengefaßten oberen Grenzwerte müssen als vorläufige Richtlinien angesehen werden. Es ist gut vorstellbar, daß sie in absehbarer Zeit aufgrund neuerer Untersuchungen korrigiert werden müssen. Tabelle 13 gibt die den Richtlinien entsprechenden Dosen und Dosisintervalle für die einzelnen Gefährdungsstufen gemäß Tabelle 7 an. Für den behandelnden Arzt, der einen Keim, dessen minimale Hemmkonzentration bekannt ist, bekämpfen will, ist es wichtig zu wissen, daß er als YMIN praktisch die minimale Hemmkonzentration unverändert übernehmen kann. Die Eiweißbindung des Ampicillins ist so gering, daß der durch sie bedingte Wirkungsverlust noch innerhalb der Fehlerbreite der Berechnungen liegt.

4. Eine Tropfinfusion stellt immer dann die beste Applikationsart dar, wenn innerhalb des Behandlungszeitraumes ein bestimmter Serumspiegel nicht unterschritten werden soll. Sowohl vom bakteriologischen als auch vom toxikologischen Standpunkt aus ist die intravenöse Infusion die beste Lösung des therapeutischen Problems. Tabelle 14 gibt die Dosis pro Tropf (DT), die Tropfdauer (ST) und die Initialdosis (Füllung der Spritze FS) an.

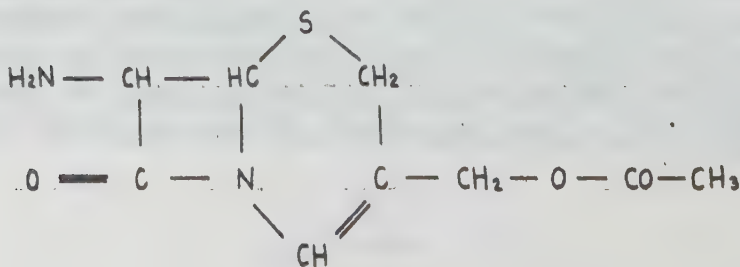
Man sieht hier, daß ein hoher Serumspegel von z. B. 40 mcg/ml schon mit relativ geringen Dosen zu erzielen ist. Andererseits bleibt $Y = Y_{MAX} = Y_{EFF} = Y_{MIN}$ auch bei - von der minimalen Hemmkonzentration her gesehen - extremen Serumspegeln von $Y = 120$ mcg/ml weit unter toxikologisch bedenklichen Grenzen. Bei schweren Krankheitsbildern sollte man deshalb stets der Tropfinfusion den Vorzug geben.

II. C E P H A L O R I D I N

Das Cephaloridin gehört in die Gruppe der Cephalosporine. Diese leiten sich vom Cephalosporin C ab, das eins von mehreren antibiotisch wirksamen Produkten eines 1945 von Brotzu isolierten Stammes des Pilzes Cephalosporium acremonium ist. Obwohl dieses Antibiotikum nur einen geringen Grad von Wirksamkeit entfaltet, erschien es aussichtsreich - nachdem das Grundgerüst als 7-Aminocephalosporansäure bekannt war -, in ähnlicher Weise wie bei den halbsynthetischen Penicillinen durch Anfügen verschiedener Seitenketten neue und bessere Substanzen zu erhalten. Auf diese Weise gelangte man zu den halbsynthetischen Cephalosporinen, Cephalothin und Cephaloridin.

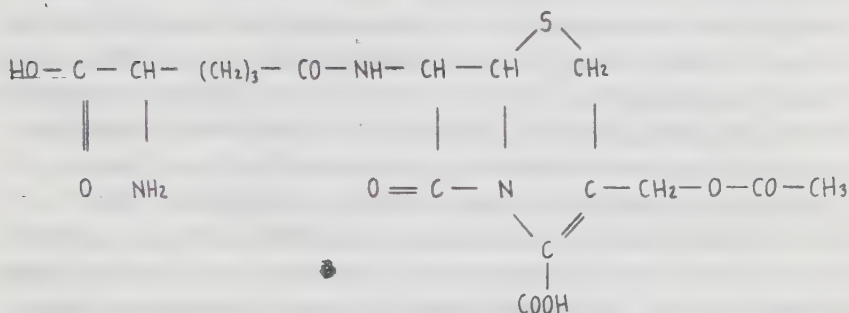
Die Cephalosporine sind chemisch mit den Penicillinen verwandt. Sie unterscheiden sich im wesentlichen nur dadurch, daß der Thiazolidin-Fünfferring des Penicillins durch einen Dihydrothiazin Sechsering ersetzt wurde.

Strukturformel der 7-Aminocephalosporansäure

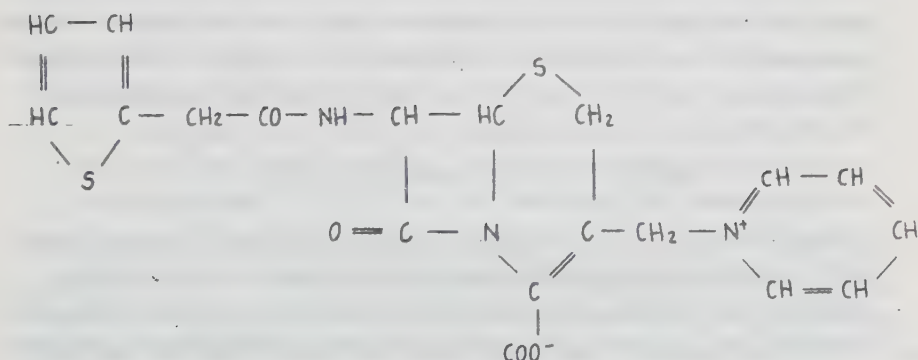


Das Cephalosporin C hat in Position 7 der 7-Aminocephalosporansäure eine Seitenkette, die beim Cephalothin und Cephaloridin durch eine andere, vor allem wegen ihres Thio-phenringes auffallende, ersetzt wurde. Vergleiche dazu die Strukturformeln.

Cephalosporin C



Cephaloridin



Cephaloridin und Cephalothin unterscheiden sich lediglich dadurch, daß beim ersteren die Essigsäurekette in Position 3

durch einen Pyridinring ersetzt wurde. Chemisch handelt es sich beim Cephaloridin um das 7 - $\left[(2\text{-Thienyl})\text{-acetamido} \right]$ -3-(1-pyridyl-methyl) - 3 -cephem-4-carboxylsäurebetain.

Eigenschaften des Cephaloridins

Cephaloridin wird im Magendarmtrakt praktisch nicht resorbiert [62] . Es kann deshalb nicht oral appliziert werden, sondern muß intramuskulär oder intravenös verabreicht werden. Nach intramuskulärer Injektion wird es schnell resorbiert und erreicht nach etwa 30 bis 60 Minuten die höchsten Serumspiegelwerte. Im Harn erscheint Cephaloridin unverändert in z. T. extrem hohen Konzentrationen. Harnwegsinfektionen lassen sich also mit diesem Präparat sehr gut behandeln. Durch Penicillinase wird Cephaloridin nicht gespalten, d. h. man kann es erfolgreich gegen penicillinresistente, penicillinasebildende Keime (besonders Staphylokokken) einsetzen. Unterschiede in der Empfindlichkeit verschiedener Proteusstämmen in Bezug auf Penicilline und Cephalosporine sprechen für das Vorhandensein einer Cephalosporinase [7] . Im menschlichen Serum zeigt Cephaloridin eine auffallende Instabilität [40] : Nach 48 Stunden bei 20° C zeigen Serumproben nur noch 13 % der ursprünglichen Aktivität. Auch unter den üblichen Kühschranksbedingungen von 4° C erfolgt im Serum während der ersten 48 Stunden eine Inaktivierung von etwa 10 %, und bei weiterer Lagerung bis zu etwa 12 Tagen kommt es zu einem Aktivitätsverlust von mehr als 40 % [40] . Lediglich bei Temperaturen um -15° C bleibt die Aktivität über längere Zeit voll erhalten. Für Spiegelbestimmungen müssen deshalb die Serumproben sofort aufgearbeitet werden oder, falls dies nicht möglich ist, schnell in der Tiefkühltruhe eingefroren werden.

Wirkungsmechanismus

Der Wirkungsmechanismus des Cephaloridins ist ähnlich dem des Penicillins. Das Cephalosporin C, die Grundsubstanz des Cephaloridins und des Cephalothins, ist auch Zellwand-wirksam. Es greift an der Basalstruktur der Bakterienzellwand an. Die Basalstruktur besteht aus Muraminsäure und N-Acetylglukosamin. Die Muraminsäure ist amidartig mit einem Pentapeptid verknüpft, das Ketten bildet. Diese Ketten sind wiederum durch Glycylglycine quer vernetzt. Offenbar hemmt Cephalosporin C die Verknüpfung dieser Quervernetzungskette, denn die Glycine häufen sich unter dem Einfluß dieses Antibiotikums im Bakterienkörper an [46]. Die Basalstruktur verliert ihre Festigkeit, es kommt zum Platzen der Zelle und zum Zelltod. Der Wirkungstyp ist also ebenfalls bakterizid. Entsprechend der ähnlichen Wirkungsmechanismen ist nach unserer heutigen Auffassung eine Kombination von Penicillinen mit Cephalosporin C bzw. seinen Derivaten therapeutisch nicht effektvoller, da eine schon durch Penicillin geschädigte Zellwand durch Cephalosporine nicht noch weiter beeinträchtigt werden kann.

Auch Cephalosporine sind weitgehend ungiftig für den Säugetierorganismus, da die angegriffenen Strukturen bei höheren Lebewesen nicht vorkommen.

Wirkungsbereich und Indikationen

Cephaloridin ist sowohl gegen grampositive als auch gegen gram-negative Keime wirksam. Innerhalb der grampositiven Flora umfaßt das Wirkungsspektrum sämtliche Staphylokokken (einschließlich der Penicillinase bildenden und damit gegen Penicillin G und

Ampicillin resistenten Stämme), Pneumokokken, - und

- haemolisierende Streptokokken und in höheren Konzentrationen auch Enterokokken. Von den gramnegativen Bakterien sind etwa 90 % der Gattung *Proteus mirabilis*, über 80 % der Gattung *Escherichia coli* einschließlich der coliformen Keime, sämtliche Salmonellen und etwa die Hälfte der *Klebsiella*-Stämme empfindlich gegenüber Cephaloridin [40] *Pseudomonas aeruginosa*, sowie die indolpositiven Stämme von *Proteus morgani*, *rettgeri* und *vulgaris* sind allerdings unempfindlich. In Tabelle 19 sind die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) und die bakterizid wirkenden Konzentrationen für die aufgeführten Keime angegeben. Die Untersuchungen wurden von NAUMANN [40] durchgeführt und decken sich weitgehend mit den Ergebnissen anderer Autoren [1, 19, 28]. Tabelle 20 zeigt eine Gegenüberstellung der minimalen Hemmkonzentrationen von Ampicillin und Cephaloridin (nach NAUMANN [40]). Es fällt zwar auf, daß, von einigen Ausnahmen abgesehen, die wirksamen Konzentrationen des Cephaloridins höher sind als die des Ampicillins, die im Serum erreichbaren Cephaloridinspiegel liegen aber weit über den Hemmkonzentrationen der meisten angeführten Keime. Ein längere Zeit aufrechterhaltener Serumspiegel von etwa 16 mcg/ml dürfte fast alle Keime hemmen. Im Harn lassen sich noch bedeutend höhere Spiegelwerte erzielen als im Serum.

Als Indikationen für die Cephaloridin-Therapie ergeben sich somit Infektionen mit grampositiven und gramnegativen Keimen (außer *Ps. aeruginosa*). Wegen der hohen Harnspiegel sind besondere therapeutische Erfolge bei Harnwegsinfektionen zu erwarten (akute und chronische Pyelonephritis, Urethritis, Cystitis, Prostatitis und - bei bestehender Penicillinallergie - Gonorrhoe).

Eiweißbindung

Der an das Protein gebundene Anteil des Cephaloridins im Serum wird von verschiedenen Autoren ganz unterschiedlich

angegeben. In vornehmlich amerikanischen Untersuchungen wird betont, daß Cephaloridin nicht an das Protein gebunden wird. Eine Zugabe von 50 bis 95 % Human- oder Pferdeserum im Nährmedium führt zu keiner Erhöhung der minimalen Hemmkonzentration, die antibakterielle Aktivität wird also nicht reduziert.

[7, 30, 36, 57, 62] . WELLES und Mitarbeiter [61] fanden im Hundeserum eine Eiweißbindung von 12 %. Neuere Untersucher sprechen jetzt von einer Proteinbindung um 20 % [60] .

NAUMANN [40] fand Werte zwischen 21 % und 24 %, mit einem Mittelwert von 22,7 %. Im Vergleich zu den meisten anderen Antibiotika und zu dem verwandten Cephalothin hat Cephaloridin also einen geringen eiweißgebundenen und somit bakteriologisch inaktiven Anteil.

Nebenwirkungen

Neben sehr selten auftretender Eosinophilie finden sich bei ca. 5 % der Behandelten urticarielle Hauterscheinungen. Hohe Dosierungen führen zu degenerativen Veränderungen der Fibroblasten [57] , auch wird in Einzelfällen vom Auftreten einer Neutropenie berichtet [14] . In Tierversuchen mit sehr hohen Dosierungen wurden von ATKINSON und Mitarbeitern [2] proximale Nierentubulusnekrosen festgestellt. Da die Versuche u. a. an Primaten durchgeführt wurden, muß damit gerechnet werden, daß auch beim Menschen extreme Konzentrationen zu tubulären Schäden führen können. HOLLOWAY und SCOTT [24] berichten in einem Fall, HERMANS und Mitarbeiter [21] in 8 Fällen über Rest-N-Erhöhen bei Cephaloridinbehandlung. Bei einem Patienten soll es unter kombinierter Streptomycin-Cephaloridinbehandlung zu Nierenversagen mit passagerer Anurie und bleibenden glomerulären Nierenschäden, jedoch nicht zu histologisch feststellbaren Tubulusnekrosen - wie sie im Tierversuch nach massiver Dosierung gefunden wurden [2,61] - gekommen sein [21] . Da Streptomycin jedoch für sich bereits

nephrotoxisch ist, kann im vorliegenden Fall im Hinblick auf die Kombination beider Präparate nichts über die Toxizität des Cephaloridins ausgesagt werden. PARKER und Mitarbeiter [44] hatten ebenfalls oligurische Erscheinungen während der Cephaloridinbehandlung bei einem Patienten bemerkt, leider wurde aber die Niere post mortem nicht untersucht. PERKINS [45] fand in ausgedehnten toxikologischen Untersuchungen, daß es bei einem Affen unter der Gabe von 200 mg Cephaloridin/kg/Tag zu einem Absinken der Inulin- und PAH-Clearance kommen kann. Bei einem anderen Affen sah er nach einer Cephaloridingabe von 100 mg/kg/Tag ein Absinken nur der PAH-Clearance, nicht der Inulinclearance.

Demgegenüber betonen verschiedene Autoren das Fehlen nephrotoxischer Wirkungen [12, 13, 17, 19, 25, 32, 35, 36, 55, 57]. Kurzzeitig verabreichte Dosen von 100 mg Cephaloridin/kg/Tag gaben keinen Hinweis auf Nierenschädigungen [49]. An sonstigen Nebenwirkungen berichtet APICELLA [1] über schwere Nausea, Appetitlosigkeit und Kopfschmerz bei i. v.-Infusionen von 12 g/Tag. Nach Reduzierung der Dosis auf 8 g/Tag verschwanden die Symptome. Auch hier waren keine Nierenschädigungen feststellbar. Dennoch sollte man mit höchsten Cephaloridingaben zurückhaltend sein. Eine unkontrollierbare Dosissteigerung kann auch beim Cephaloridin nicht befürwortet werden.

Erarbeitung der Dosierungsrichtlinien

=====

Das Vorgehen war dasselbe wie beim Ampicillin. Auch hier waren die Größe des Verteilungsvolumens, die Beziehung der Cephaloridin-Halbwertszeit zum Plasmakreatinin, die Abhängigkeit der Serumspiegelgrößen von Dosis und Dosierungsintervall sowie die Dosierung von Tropfinfusionen zu klären.

Material und Methoden

Bei 11 nierengesunden jugendlichen Normalpersonen und 21 Nierenkranken mit unterschiedlichen Graden der Nierenfunktionseinschränkung wurden in der beim Ampicillin beschriebenen Weise die Halbwertszeiten und das Verteilungsvolumen des Cephaloridins bestimmt und der dargelegten mathematischen Analyse unterzogen. Lediglich die bei der biologischen Bestimmung auf jeder Testplatte mitlaufenden bekannten Standardwerte hatten aus technischen Gründen andere Konzentrationen als die für das Ampicillin angegebenen, nämlich 10 , 5 , 2.5 , 1.25 , 0.625 , 0.3125 mcg/ml.

Ergebnisse

Die gefundenen Regressionskonstanten und Verteilungsvolumina sind in Tabelle 10, die Dosierungsrichtlinien in den Tabellen 14, 15, 16 zusammengefaßt.

Diskussion der Ergebnisse

Die gestellten Fragen ließen sich für das Cephaloridin wie folgt beantworten:

1. Auch das Verteilungsvolumen des Cephaloridins entspricht mit $18,87 \pm 2,01$ % des Körpergewichts (s. Tabelle 10) etwa dem Mannitraum und dem Thiosulfatraum, praktisch also dem Extrazellulärraum. Der Cephaloridingehalt der Erythrozyten (hier als Intrazellulärraum angesehen) beträgt ebenfalls ca. 4 % der Antibiotikamenge, die im zuvor abgeheberten Plasma nachzuweisen gewesen war. Da der 30-Minutenwert keine gerichtete Abweichung von der Exponentialfunktion zeigt, muß die Verteilung schnell erfolgen.

2. Wie beim Ampicillin läßt sich die Beziehung Cephaloridin-Halbwertszeit/Plasmakreatinin am besten durch eine Potenzfunktion darstellen.

3. Die Tabellen 14, 15 und 16 zeigen die Abhängigkeit der Cephaloridin-Serumspiegel von Dosis und Dosierungsintervall. Die gewählten 23 Behandlungsfälle entsprechen den beim Ampicillin beschriebenen

Zur Festlegung des minimalen Blutspiegels YMIN müssen die Werte der minimalen Hemmkonzentration um rund 1/4 erhöht werden, da das Cephaloridin zu ca. 20 bis 25 % proteingebunden ist. Geht man davon aus, daß die meisten der angeführten gramnegativen Keime bei 16 mcg/ml gehemmt werden, sind demnach YMIN-Werte von 20 mcg/ml für extreme klinische Situationen zu fordern. Es muß hier, wie bei den übrigen auf YMIN bezogenen Dosierungsempfehlungen, betont werden, daß sicher in vielen Fällen ein Therapieerfolg auch mit sehr viel geringeren Dosen erzielt werden kann. Die dargelegten Empfehlungen beziehen sich nur auf schwierige klinische Fälle.

Zur Festlegung der YMAX-Werte trugen die angeführten Untersuchungen von PERKINS [45], RUEDY [49] und APICELLA [1] bei. Die von RUEDY kurzzeitig verabreichten Gaben von 100 mg Cephaloridin/kg/Tag entsprechen einer Dosis von 7 g/Tag bei einem 70 kg schweren Menschen und damit einem YEFF von 34 - 37 mcg/ml, normale Nierenfunktion (Inulin-clearance = 150 - 120 ml/min) vorausgesetzt. Falls die Menge auf 4 Dosen verteilt wurde, ergibt sich ein YMAX von ca. 150 mcg/ml. Diese Werte sollten somit besser nicht überschritten werden (s. Tabelle 7). Die Annahme des nicht zu überschreitenden YEFF-Wertes von 34 - 37 mcg/ml wird auch durch die Angaben APICELLAS [1] gestützt. Eine intravenöse Infusion von 8 g/Tag ist fast genau die Dosis, die benötigt wird, um bei Dauertropfinfusion einen

Serumspiegel von 40 mcg/ml bei einem 70 kg schweren Menschen aufrechtzuerhalten. Zwar wird von mehreren Autoren berichtet, daß sie bei Dosierungen in dieser Höhe kaum Nebenwirkungen feststellen konnten [12, 13, 17, 19, 25, 35, 36, 57], doch sollten diese Mengen nur als Extrem angesehen werden. Man sollte lediglich bei zwingender Indikation so hoch dosieren und dabei täglich die Plasmakreatininwerte des betreffenden Patienten bestimmen. Dosierungen von 4 bis 6 g, entsprechend etwa einem YMAX von 120 mcg/ml und einem YEFF von 25 mcg/ml, lassen mit großer Wahrscheinlichkeit keine toxischen Schäden erwarten. Toxikologisch absolut unbedenklich dürften Werte von YMAX = 75 mcg/ml und YEFF = 15 mcg/ml sein.

4. Wie schon beim Ampicillin dargelegt, erweist sich die Tropfinfusion immer dann als besonders günstig, wenn relativ hohe, aber nicht toxisch wirkende Serumspiegel erreicht werden sollen. Die für die Tropfinfusion von Cephaloridin wichtigen Werte, nämlich Dosis pro Tropf (DT), Tropfdauer (ST) und Initialdosis (FS) sind in Tabelle 14 angegeben.

102 INULINCLARENCE GEGEN KREATININ

X(I)	Y(I)	YR(I)
7.500	6.900	6.580
12.300	4.901	4.570
52.600	1.651	1.715
27.000	2.101	2.690
9.900	3.700	5.291
153.000	0.801	0.835
83.400	1.201	1.257
35.200	1.800	2.249
49.500	1.000	1.787
42.500	2.401	1.981
92.500	1.101	1.172
5.700	8.200	10.275
69.300	0.981	1.424
66.900	1.500	1.450
10.000	5.000	4.950
50.000	2.001	1.775
56.800	1.300	1.620
79.000	1.201	1.304
23.000	3.000	2.997
12.000	5.000	4.647
29.300	2.170	2.516
113.500	1.191	1.021
64.500	1.500	1.495
24.100	1.541	1.250
73.200	0.341	1.313
12.100	6.000	4.521
147.400	1.201	0.856
16.200	2.200	3.796
23.500	2.000	2.053
100.100	1.300	1.058
124.600	1.500	0.959
28.600	1.700	2.587
7.100	6.000	6.621
9.800	8.900	5.327
40.500	2.200	2.046
90.300	1.301	1.192
80.600	1.201	1.226
39.000	3.000	2.099
90.000	1.001	1.194
4.000	8.200	9.749

Legende: Aus 40 Datenpaaren $X(I)/Y(I)$ = Inulinclearance(IC)/Plas-
makreatinin(PK) ergab sich die Beziehung
- (0.074 ± 0.037)

$$(1) PK = (24.8 \pm 3.4) IC$$

YR(I) gibt den zu erwartenden Wert wieder z.B. sagt die letzte Zeile aus, daß bei einer Inulinclearance von 4 ml/min ein Plasmakreatinin von 8.2 mg% gemessen wurde, nach (1) jedoch ein Wert von 9.749 mg% zu erwarten gewesen wäre.

Tabelle 2.

NR	INUL	KREA
1	150.0	0.8
2	120.0	0.9
3	80.0	1.2
4	70.0	1.4
5	60.0	1.5
6	50.0	1.7
7	45.0	1.9
8	40.0	2.0
9	35.0	2.2
10	30.0	2.5
11	25.0	2.8
12	20.0	3.2
13	18.0	3.5
14	16.0	3.8
15	14.0	4.1
16	12.0	4.6
17	10.0	5.2
18	8.0	6.1
19	6.0	7.4
20	4.0	9.7
21	2.0	15.5
22	1.0	24.8
23	0.5	39.5

Legende:

Nach (1) wurden für 23 Inulinclearancegrößen Plasma-Kreatininwerte errechnet.

Tabelle 3

37 GRAMM BINOTAL/VERTEILUNGSVOLUMEN IN 0/0

X(I)	Y(I)	YR(I)	ER(I)
0.500	21.222	19.482	-8.929
1.000	18.600	19.498	-4.610
2.000	17.316	19.532	-11.347
3.000	20.574	19.565	5.152
4.000	20.000	19.599	2.043
5.000	19.600	19.632	-0.167

LIN. REGRESSION

A= 0.033 FA= 0.361 B= 19.465 FB= 1.096
 FE= 8.070 FM= 3.294 N= 6
 CORR= 0.0413 SCOR= 0.4995 PQU= 0.0828

Legende: Beziehung zwischen Dosis (X(I)) und Verteilungsvolumen in % des Körpergewichtes (Y(I)). Es wurde versucht, mittels ein Computerprogramms eine lineare Regression zu ermitteln. FA (= Fehler von A) liegt eine Zehnerpotenz über A, der Korrelationskoeffizient (CORR) ist sehr klein. Eine im Zusammenhang belangvolle Beziehung zwischen Dosis und Verteilungsvolumen in % des Körpergewichtes liegt somit nicht vor.

BERECHNUNG DER BLUTSPIEGELKURVE NACH I.V.-APPLIKATION

TABELLE 4. 1. 10.

ANTIBIOTIKUM AMPICILLIN

VERTEILUNGSVOLUMEN (19.30 +/- 1.62) 0/0
GEWICHT 70.0 KG

DOSIERUNGSINTERVALL 6 STUNDEN
DOSIS 5.00 GRAMM

TABELLE 4

NR	INUL	KREA	HWZ	U90	YMIN	FYMIN	YMAX	FYMAX	YEFF	FYEFF
1	150.0	0.8	37.8	1	0.50	0.34	370.60	31.41	56.08	6.98
2	120.0	0.9	43.0	1	1.13	0.67	371.23	31.73	63.91	7.73
3	80.0	1.2	54.6	1	3.83	1.76	373.98	32.82	81.05	9.40
4	70.0	1.4	59.0	1	5.50	2.30	375.60	33.36	87.64	10.04
5	60.0	1.5	64.6	1	7.98	3.06	378.07	34.12	95.92	10.86
6	50.0	1.7	71.9	1	11.91	4.15	382.01	35.21	106.73	11.93
7	45.0	1.9	76.5	1	14.77	4.88	384.87	35.94	113.53	12.60
8	40.0	2.0	82.0	1	18.54	5.79	388.63	36.85	121.64	13.41
9	35.0	2.2	88.6	1	23.61	6.95	393.71	38.01	131.53	14.40
10	30.0	2.5	97.0	1	30.64	8.45	400.74	39.52	143.06	15.64
11	25.0	2.8	108.0	1	40.76	10.49	410.86	41.55	160.18	17.26
12	20.0	3.2	123.0	1	56.12	13.38	426.22	44.44	182.55	19.51
13	18.0	3.5	130.9	1	64.63	14.01	434.72	45.97	194.17	20.68
14	16.0	3.8	140.2	1	75.16	16.75	445.26	47.82	208.04	22.07
15	14.0	4.1	151.6	1	88.50	19.02	458.60	50.08	224.96	23.78
16	12.0	4.6	166.0	1	105.87	21.89	475.97	52.96	246.22	25.92
17	10.0	5.2	184.7	1	129.37	25.67	499.46	56.74	273.97	28.72
18	8.0	6.1	210.5	1	162.90	30.92	533.00	60.91	312.22	32.59
19	6.0	7.4	249.1	2	214.86	38.84	584.95	69.91	369.52	38.38
20	4.0	9.7	315.9	2	307.64	52.62	677.73	83.69	468.57	48.41
21	2.0	15.5	474.1	4	534.34	85.47	904.43	116.53	703.23	72.19
22	1.0	24.8	711.6	6	881.13	134.06	1251.25	166.03	1055.39	107.91
23	0.5	39.5	1068.0	9	1406.05	209.39	1776.14	240.46	1583.90	161.56

Legende: Willkürlich herausgegriffenes Beispiel zu "DOST 1".
Erläuterung der Abkürzungen s. Tabelle 21.

BERECHNUNG DER I.V.-DOSIS FUER VORGEGEBENEN MAXIMALEN BLUTSPIEGEL

TABELLE 4. 1. 2.

ANTIBIOTIKUM AMPICILLIN

VERTEILUNGSVOLUMEN (19.30 +/- 1.62) 0/0
 GEWICHT 70.0 KG

DOSIERUNGSINTERVALL 6 STUNDEN
 GEWENSCHTER BLUTSPIEGEL YMAX 200.0 MCG/ML

NR	INUL	KRFA	HWZ	DI	FDI	DN	FDN	YMIN	FYMIN	YEFF	FYEFF
1	150.0	0.8	37.81	2.70	0.22	2.70	1.67	0.27	0.16	30.26	3.77
2	120.0	0.9	43.09	2.70	0.22	2.69	1.39	0.61	0.31	34.43	4.16
3	80.0	1.2	54.65	2.70	0.22	2.67	1.01	2.07	0.78	43.34	5.02
4	70.0	1.4	59.09	2.70	0.22	2.66	0.91	2.93	1.00	46.66	5.35
5	60.0	1.5	64.68	2.70	0.22	2.64	0.81	4.22	1.29	50.74	5.74
6	50.0	1.7	71.07	2.70	0.22	2.62	0.71	6.23	1.69	55.88	6.24
7	45.0	1.9	76.55	2.70	0.22	2.60	0.66	7.67	1.94	58.99	6.55
8	40.0	2.0	82.02	2.70	0.22	2.57	0.60	9.54	2.24	62.59	6.90
9	35.0	2.2	88.69	2.70	0.22	2.54	0.55	11.99	2.59	66.81	7.31
10	30.0	2.5	97.07	2.70	0.22	2.50	0.49	15.29	3.02	71.84	7.80
11	25.0	2.8	108.01	2.70	0.22	2.43	0.43	19.24	3.54	77.97	8.40
12	20.0	3.2	123.09	2.70	0.22	2.35	0.37	26.33	4.19	85.66	9.15
13	18.0	3.5	130.93	2.70	0.22	2.30	0.34	29.73	4.50	89.33	9.51
14	16.0	3.8	140.28	2.70	0.22	2.25	0.32	33.76	4.85	93.44	9.91
15	14.0	4.1	151.69	2.70	0.22	2.18	0.29	38.59	5.24	98.10	10.37
16	12.0	4.6	166.02	2.70	0.22	2.10	0.26	44.48	5.68	103.46	10.89
17	10.0	5.2	184.73	2.70	0.22	2.00	0.24	51.80	6.21	109.70	11.50
18	8.0	6.1	210.53	2.70	0.22	1.88	0.21	61.12	6.85	117.15	12.22
19	6.0	7.4	248.16	2.70	0.22	1.71	0.17	73.46	7.66	126.34	13.18
20	4.0	9.7	315.95	2.70	0.22	1.48	0.14	90.78	8.78	138.27	14.42
21	2.0	15.5	474.18	2.70	0.22	1.11	0.09	118.15	10.58	155.50	15.96
22	1.0	24.5	711.63	2.70	0.22	0.80	0.06	140.84	12.17	168.69	17.25
23	0.5	39.5	1068.00	2.70	0.22	0.56	0.04	158.32	13.46	176.35	18.19

Legende: Willkürlich herausgegriffenes Beispiel zu "DOPK 1".
 Erläuterung der Abkürzungen s. Tabelle 21.

BERECHNUNG DER I.V.-DOSIS FUER VORGEGEBENEN MINIMALEN BLUTSPIEGEL.

TABELLE 4.1. 7. *

ANTIBIOTIKUM AMPICILLIN

VERTEILUNGSVOLUMEN (19.30 +/- 1.62) 0/0
GEWICHT 70.0 KG

DOSIERUNGSINTERVALL 6 STUNDEN
GEWENSCHTER BLUTSPIEGEL YMIN 14.0 MCG/ML

NR	IMUL	KREA	HWZ	DI	FDI	DN	FDN	YMAX	FYMAX	YEFF	FYEFF
1	---	YMAX	GROESSER ALS 999.99	MCG/ML ODER DI	GROESSER ALS 99.99	GRAM/1	---	---	---	---	---
2	---	YMAX	GROESSER ALS 999.99	MCG/ML ODER DI	GROESSER ALS 99.99	GRAM/1	---	---	---	---	---
3	---	YMAX	GROESSER ALS 999.99	MCG/ML ODER DI	GROESSER ALS 99.99	GRAM/1	---	---	---	---	---
4	70.0	1.4	59.09	12.90	1.08	12.71	4.36	955.00	317.97	222.84	76.21
5	60.0	1.5	64.68	8.96	0.75	8.77	2.70	663.26	196.44	168.28	51.45
6	50.0	1.7	71.97	6.06	0.50	5.87	1.59	448.72	116.02	125.37	33.71
7	45.0	1.9	76.55	4.92	0.41	4.73	1.20	364.63	87.27	107.56	26.90
8	40.0	2.0	82.02	3.96	0.33	3.77	0.88	293.41	64.47	91.83	21.22
9	35.0	2.2	88.69	3.15	0.26	2.96	0.64	233.39	46.61	77.97	16.50
10	30.0	2.5	97.07	2.47	0.20	2.28	0.45	183.05	32.79	65.76	12.62
11	25.0	2.8	108.01	1.90	0.16	1.71	0.30	141.09	22.26	55.01	9.44
12	20.0	3.2	123.09	1.43	0.12	1.24	0.19	106.31	14.40	42.05	6.86
13	18.0	3.5	130.03	1.27	0.10	1.08	0.16	94.16	11.88	45.53	5.98
14	16.0	3.8	140.28	1.12	0.09	0.93	0.13	82.93	9.67	38.74	5.17
15	14.0	4.1	151.69	0.98	0.08	0.79	0.10	72.54	7.74	35.58	4.43
16	12.0	4.6	166.02	0.85	0.07	0.66	0.08	62.93	6.07	32.55	3.76
17	10.0	5.2	184.73	0.73	0.06	0.54	0.06	54.04	4.63	29.64	3.15
18	8.0	6.1	210.53	0.61	0.05	0.42	0.04	45.80	3.40	26.83	2.59
19	6.0	7.4	249.16	0.51	0.04	0.32	0.03	38.11	2.35	24.07	2.09
20	4.0	9.7	315.95	0.41	0.03	0.22	0.02	30.84	1.48	21.32	1.64
21	2.0	15.5	474.18	0.32	0.02	0.13	0.01	23.69	0.74	18.42	1.23
22	1.0	24.8	711.63	0.26	0.02	0.07	0.00	19.88	0.41	16.76	1.03
23	0.5	39.5	1068.00	0.23	0.02	0.04	0.00	17.68	0.24	15.77	0.93

Legende: Willkürlich herausgegriffenes Beispiel zu "DOWN 1".
Erläuterung der Abkürzungen s. Tabelle 21.

Tabelle 7

Abgrenzung der Gefährdungsstufen (Angaben in mcg/ml)

Substanz	Bereich 0		Bereich 1		Bereich 2		Die Angaben stützen sich auf
	YMAX	YMIN	YMAX	YMIN	YMAX	YMIN	
Ampicillin	ca.200	ca.100	ca.500	ca.300	ca.900	ca.600	Smith et al. [56]
Cephaloridin	ca. 75	ca. 15	ca.120	ca. 25	ca.150	ca. 40	Apicelli et al. Perkins [45] Cohen et al. [2] Huedy

Bereich 0 : Toxische Wirkungen so gut wie ausgeschlossen.

1 : Toxische Wirkungen wenig wahrscheinlich aber möglich.

2 : Mit toxischen Wirkungen muß gerechnet werden.

Strenge Indikationsstellung und exakte klinische Überwachung ist erforderlich.

BERECHNUNG DER INITIALEN I.V.-DOSIS UND DER TROPFGESCHWINDIGKEIT

TABELLE 4.1. 4.

ANTIBIOTIKUM AMPICILLIN

VERTEILUNGSVOLUMEN (39.30 +/- 1.62) 0/0
GEWICHT 70.0 KG

TROPF 500 ML
DOSIS 1.00 GRAMM

GEWÜNSCHTER BLUTSPIEGEL 40.0 MCG/ML

NR	INUL	KREA	HMZ	DI	FDL	V (MG/MIN)	FV	F (ML/MIN)	FF	Z (MIN)	FZ
1	150.0	0.8	37.81	0.54	0.04	9.905	1.234	4.952	0.617	100	12
2	120.0	0.9	43.09	0.54	0.04	8.691	1.052	4.345	0.526	115	13
3	80.0	1.2	54.65	0.54	0.04	6.854	0.795	3.427	0.397	145	16
4	70.0	1.4	59.09	0.54	0.04	6.338	0.726	3.169	0.363	157	17
5	60.0	1.5	64.68	0.54	0.04	5.791	0.655	2.895	0.327	172	19
6	50.0	1.7	71.97	0.54	0.04	5.204	0.581	2.602	0.290	192	21
7	45.0	1.9	76.55	0.54	0.04	4.893	0.543	2.446	0.271	204	22
8	40.0	2.0	82.02	0.54	0.04	4.567	0.503	2.283	0.251	218	24
9	35.0	2.2	88.69	0.54	0.04	4.223	0.462	2.111	0.231	236	25
10	30.0	2.5	97.07	0.54	0.04	3.858	0.419	1.929	0.209	259	28
11	25.0	2.8	108.01	0.54	0.04	3.468	0.373	1.734	0.186	288	31
12	20.0	3.2	123.09	0.54	0.04	3.043	0.325	1.521	0.162	328	35
13	18.0	3.5	130.93	0.54	0.04	2.861	0.304	1.430	0.152	349	37
14	16.0	3.8	140.28	0.54	0.04	2.670	0.283	1.335	0.141	374	39
15	14.0	4.1	151.69	0.54	0.04	2.469	0.261	1.234	0.130	404	42
16	12.0	4.6	166.02	0.54	0.04	2.256	0.237	1.128	0.118	443	46
17	10.0	5.2	184.73	0.54	0.04	2.027	0.212	1.013	0.106	493	51
18	8.0	6.1	210.53	0.54	0.04	1.779	0.185	0.889	0.092	562	58
19	6.0	7.4	249.16	0.54	0.04	1.503	0.156	0.751	0.078	665	69
20	4.0	9.7	315.95	0.54	0.04	1.185	0.122	0.592	0.061	843	87
21	2.0	15.5	474.18	0.54	0.04	0.790	0.081	0.395	0.040	1265	129
22	1.0	24.8	711.63	0.54	0.04	0.526	0.053	0.263	0.026	1899	194
23	0.5	39.5	1068.00	0.54	0.04	0.350	0.035	0.175	0.017	2851	290

Legende: Willkürlich herausgegriffenes Beispiel zu "TROPF".
Erläuterung der Abkürzungen s. Tabelle 21.

Tabelle 9

Pat	Gewicht	Kreat	YMINe	YMING 1	YMING 2	YMING 3	YMING 4	YMING 5
K.B.	80 kg	4,6 mg%	10,08 ⁺ 2,33	13	13,5	14	12,2	8
C.B.	82 kg	16 mg%	63,67 ⁺ 10,58	55	63,5	70,5	63	51
A.L.	68 kg	4,2 mg%	9,29 ⁺ 2,25	10,5	9,6	8,6	12	15

YMIN_e = errechnete YMIN-Werte (mcg/ml)

YMING = gemessene YMIN-Werte (mcg/ml)

Tabelle 10

Pharmakokinetische Daten des Ampicillins und des Cephaloridins

Antibiotikum	VV [±] SD	A	FA	B	FB
Ampicillin	19,3 [±] 1,62	0,869	0,034	43,7	2,5
Cephaloridin	18,87 [±] 2,01	0,522	0,035	69,4	3,5

Legende : Allgemeine Formel der Potenzfunktion :

(siehe S. 20 Gleichung (5). Weitere Erklärungen im Text

$$HWZ = B \cdot PK^A$$

VV[±] SD = Verteilungsvolumen [±] Standarddeviation

FA und FB = Fehler von A und B

HWZ = Halbwertszeit

Die angegebenen Zahlen sind die gefundenen Mittelwerte für das Verteilungsvolumen und die Halbwertszeit der untersuchten Antibiotika. Nähere Angaben und Erklärungen findet man auf den Seiten 18-20.

Ampicillin YMIN größer als 2 mcg/ml

NR	INUL	KREA	HWZ	DOS	DOSINT	N90	YMIN	FYMIN	YMAX	FYMAX	YEFF	FYEFF	GS
1	150,0	0,5	38										
2	120,0	0,9	43	10	6	1	2,3	1,3	742	63	128	15	2
3	30,0	1,2	55	3	6	1	2,3	1,1	224	20	49	6	0
4	70,0	1,4	55	2	6	1	2,2	0,5	150	13	35	4	0
5	60,0	1,5	65	2	6	1	3,2	1,2	151	14	38	4	0
6	50,0	1,7	72	3	8	1	2,2	0,9	224	20	48	5	0
7	45,0	1,9	77	2	8	1	1,9	0,3	150	13	34	4	0
8	40,0	2,0	82	2	8	1	2,6	1,0	151	13	36	4	0
9	35,0	2,2	89	2	8	1	3,6	1,3	152	14	39	4	0
10	30,0	2,5	97	1	8	1	2,2	0,7	67	6	19	2	0
11	25,0	2,8	109	3	12	1	2,2	0,9	224	20	48	5	0
12	20,0	3,2	123	2	12	1	2,6	0,9	151	13	37	4	0
13	18,0	3,5	131	2	12	1	3,3	1,1	151	14	39	4	0
14	16,0	3,8	140	1	12	1	2,2	0,7	76	7	21	2	0
15	14,0	4,1	152	1	12	1	2,9	0,9	77	7	22	2	0
16	12,0	4,6	166	0,5	12	1	1,9	0,5	39	4	12	1	0
17	10,0	5,2	185	0,5	12	1	2,7	0,7	40	4	14	1	0
18	8,0	6,1	211	3	24	1	2,0	0,7	224	19	47	5	0
19	6,0	7,4	249	2	24	1	2,7	0,9	151	13	37	4	0
20	4,0	9,7	315	1	24	1	3,3	0,9	77	7	23	2	0
21	2,0	15,5	471	0,5	24	1	5,1	1,2	42	4	18	2	0
22	1,0	23,8	713	0,5	24	1	12,1	2,3	49	5	26	2	0
23	0,5	38,5	1059	0,5	24	2	23,5	4,1	61	7	40	4	0

Legende zu Tabelle 11

Dosierungsempfehlungen für den Behandlungsfall, in dem ein YMIN über 2 mcg/ml notwendig erscheint. Es handelt sich um den Auszug aus einer Vielzahl von Tabellen nach dem Muster der Tabelle 6. Aus klinischen Gründen wurden die Dosierungsintervalle so groß wie möglich gewählt; dabei wurden evtl. höhere Dosen und/oder höhere Gefährdungsstufen in Kauf genommen. Bei der freien Zeile (Behandlungsfall 1) hätte die Forderung YMIN über 2 mcg/ml nur erfüllt werden können durch ein Dosierungsintervall unter 6 Stunden, eine Dosis über 10 g sowie ein YMAX über 1000 mcg/ml. Auch in den folgenden Tabellen sind die Behandlungsfälle, die nur durch Über- bzw. Unterschreiten der genannten Grenzen zu lösen gewesen wären, freigelassen. Die Dosierungsintervalle (6,8,12,24 Stunden) wurden nach der in der Routine üblichen Verordnungsweise (1 x, 2x, 3x, 4x tgl.) gewählt. Die vorstehenden auf ein Körpergewicht von 70 kg bezogenen Werte lassen sich nach

$$Y_{IST} = Y_{70} \cdot \frac{70}{IST}$$

IST = Patientengewicht in kg

auf jedes beliebige Körpergewicht umrechnen. (Die in der Tabelle gebrauchten Abkürzungen sind in Tabelle 21 ausführlich erklärt)

Ampicillin YMIN größer als 5 mcg/ml

NR	INUL	KREA	HMZ	DOS	DOSINT	N90	YMIN	FYMIN	YMAX	FYMAX	YEFF	FYEFF	GS
1	150,0	0,8	38										
2	120,0	0,5	43										
3	80,0	1,2	55	7	5	1	5,4	2,5	523	46	113	13	2
4	70,0	1,4	59	5	6	1	5,5	2,3	376	33	88	10	1
5	60,0	1,5	65	4	6	1	6,4	2,4	302	27	77	9	1
6	50,0	1,7	72	2	6	1	4,8	1,7	153	14	43	5	0
7	45,0	1,9	77	5	8	1	4,9	2,0	375	33	85	9	1
8	40,0	2,0	82	4	8	1	5,2	2,0	301	27	73	8	1
9	35,0	2,2	89	3	8	1	5,3	1,9	227	21	59	6	0
10	30,0	2,5	97	2	8	1	5,0	1,6	153	14	43	5	0
11	25,0	2,8	108	2	8	1	7,1	2,1	155	15	48	5	0
12	20,0	3,2	123	4	12	1	5,2	1,9	301	27	73	8	1
13	18,0	3,5	131	3	12	1	5,0	1,7	227	20	53	6	0
14	16,0	3,8	140	3	12	1	6,5	2,1	229	21	62	7	0
15	14,0	4,1	152	2	12	1	5,7	1,7	154	14	45	5	0
16	12,0	4,6	166	2	12	1	7,7	2,2	156	15	49	5	0
17	10,0	5,2	185	1	12	1	5,3	1,4	79	8	27	3	0
18	8,0	6,1	211	1	12	1	7,6	1,9	82	8	31	3	0
19	6,0	7,4	249	0,5	12	1	5,8	1,3	43	4	18	2	0
20	4,0	9,7	316	2	24	1	6,6	1,9	155	14	47	5	0
21	2,0	15,5	474	0,5	24	1	5,1	1,2	42	4	18	2	0
22	1,0	24,8	912	0,5	24	1	12,1	2,3	49	5	26	3	0
23	0,5	39,5	1068	0,5	24	2	23,9	4,1	61	7	40	4	0

Tabelle 13

Maximale Dosierungen von Ampicillin

NR	INUL	KREA	Bereich 0		Bereich 1		Bereich 2	
			DOS	DJ	DOS	DJ	DOS	DJ
1	150,0	0,8	3,0	6	7,0	6	12,0	6
2	120,0	0,9	3,0	6	7,0	6	12,0	6
3	80,0	1,2	3,0	6	7,0	6	12,0	6
4	70,0	1,4	3,0	6	6,0	6	12,0	6
5	60,0	1,5	3,0	6	6,0	6	12,0	6
6	50,0	1,7	2,5	6	6,0	6	12,0	6
7	45,0	1,9	2,5	6	6,0	6	12,0	6
8	40,0	2,0	2,5	6	6,0	6	12,0	6
9	35,0	2,2	2,5	6	6,0	6	12,0	6
10	30,0	2,5	2,5	6	6,0	6	12,0	6
11	25,0	2,8	2,5	6	6,0	6	12,0	6
12	20,0	3,2	2,5	6	6,0	6	12,0	6
13	18,0	3,5	2,5	6	5,0	6	10,0	6
14	16,0	3,8	2,5	8	5,0	6	10,0	6
15	14,0	4,1	2,5	8	5,0	6	10,0	6
16	12,0	4,6	2,5	8	5,0	6	9,0	6
17	10,0	5,2	2,0	8	5,0	6	9,0	6
18	8,0	6,1	2,0	8	5,0	8	10,0	8
19	6,0	7,4	2,0	12	5,0	8	9,0	8
20	4,0	9,7	2,0	12	4,0	8	8,0	8
21	2,0	15,5	2,5	24	4,0	12	8,0	12
22	1,0	24,8	2,0	24	5,0	24	9,0	24
23	0,5	39,5	1,5	24	4,0	24	7,0	24

Legende: Maximale Dosierungen von Ampicillin im Rahmen der in Tabelle 7 definierten Gefährdungsstufen. Die vorliegende Tabelle wurde aus zahlreichen Tabellen nach DOST1 und DOFK1 zusammengestellt. DJ wurde möglichst groß, YMAX und YEFF jeweils möglichst nahe den vorgegebenen Grenzen gewählt.

Gebrauch der Tabelle: 1. Eingruppierung des Patienten in einen der Behandlungsfälle 1 - 23.

2. Entscheidung, ob die klinische Situation ein Risiko notwendig macht.

Tabelle 14

Dosierung der Tropfinfusionen

NR	INUL	KREA	Ampicillin			Cephaloridin		
			DT	ST	FS	DT	ST	FS
1	150,0	0,8	4,0	7	40	1,0	6	35
2	120,0	0,9	4,0	8	46	1,0	6	38
3	80,0	1,2	3,0	7	44	1,0	7	43
4	70,0	1,4	3,0	8	47	1,0	8	45
5	60,0	1,5	2,0	6	35	1,0	8	48
6	50,0	1,7	2,0	6	38	0,5	4	26
7	45,0	1,9	2,0	7	41	0,5	4	27
8	40,0	2,0	2,0	7	44	0,5	5	28
9	35,0	2,2	2,0	8	47	0,5	5	29
10	30,0	2,5	1,0	4	26	0,5	5	31
11	25,0	2,8	1,0	5	29	0,5	5	33
12	20,0	3,2	1,0	5	33	0,5	6	35
13	18,0	3,5	1,0	6	35	0,5	6	37
14	16,0	3,8	1,0	6	37	0,5	6	38
15	14,0	4,1	1,0	7	40	0,5	7	40
16	12,0	4,6	1,0	7	44	0,5	7	42
17	10,0	5,2	1,0	8	49	0,5	8	45
18	8,0	6,1	0,5	5	28	0,5	8	49
19	6,0	7,4	0,5	6	33	0,25	4	27
20	4,0	9,7	0,5	7	42	0,25	5	31
21	2,0	15,5	0,25	5	32	0,25	7	40
22	1,0	24,8	0,25	8	48	0,25	8	50
23	0,5	39,5	0,25	12	36 ⁺	0,25	11	32 ⁺

Legende siehe nächste Seite

Legende zu Tabelle 14:

Dosis pro Tropf (DT), Infusionsdauer in Stunden (ST) und Füllung der 50 ml Infusionsspritze (FS). Bei den angegebenen Tropfdosen und Infusionszeiten werden nach anfänglicher Gabe von D 1 folgende Spiegel erzielt:

Ampicillin	D 1	0,5 g	Spiegelhöhe	40 mcg/ml
Cephaloridin	D 1	0,25 g	Spiegelhöhe	20 mcg/ml

Gebrauch der Tabelle:

1. Einordnung des Patienten in einen der Behandlungsfälle 1 - 23.
2. Entscheidung, ob die vorgesehene Antibiotikakonzentration im Plasma (a) für den Patienten geeignet ist oder (b) ein anderer Spiegel ratsam erscheint.

Vorgesehen bei (b): Multiplizieren von Spiegelhöhe, D 1 und DT mit demselben Faktor; ST und FS können beibehalten werden.

Beispiel: Bei einem nierengesunden jungen Mann (Behandlungsfall 1) soll ein Spiegel nicht von 40 sondern von 80 mcg/ml Ampicillin erzielt werden. Es müssen somit als D 1 1g i.v. gespritzt und als DT 8g in die Infusion gegeben werden. Der Tropf, dessen Volumen gewöhnlich 500 ml beträgt (es ist jedoch auch jedes andere Volumen möglich), hat 7 Stunden zu laufen. Bei Verwendung der Infusionsspritze müssen nach initialer i.v. Injektion von 1g weitere 8g in 40 ml aqua dest. aufgelöst und in die Infusionsspritze aufgezogen werden.

Anmerkung:

1. Bei den angegebenen Größen für FS muß der "Perfusor", Braun-Melsungen, auf die Stufe 4 eingestellt werden. Ausnahme: Die mit + gekennzeichneten Zahlen. Hier ist die Stufe 3 einzustellen.
2. Die Angaben für die Zeit in Stunden wurden jeweils auf volle Stunden nach oben bzw. unten abgerundet.

Tabelle 15

Maximale Dosierungen von Cephaloridin

NR	INUL	KREA	Bereich 0		Bereich 1		Bereich 2	
			DOS	DJ	DOS	DJ	DOS	DJ
1	150,0	0,8	1,0	6	1,5	6	2,0	6
2	120,0	0,9	1,0	8	1,5	8	2,0	6
3	80,0	1,2	1,0	8	1,5	8	1,5	6
4	70,0	1,4	1,0	8	1,5	8	1,5	6
5	60,0	1,5	1,0	12	1,0	8	2,0	8
6	50,0	1,7	1,0	12	1,0	8	2,0	8
7	45,0	1,9	1,0	12	1,5	12	2,0	8
8	40,0	2,0	0,5	8	1,5	12	1,5	8
9	35,0	2,2	0,5	8	1,5	12	1,5	8
10	30,0	2,5	0,5	8	1,5	12	1,5	8
11	25,0	2,8	0,5	8	1,0	12	2,0	12
12	20,0	3,2	0,5	8	1,0	12	2,0	12
13	18,0	3,5	0,5	8	1,0	12	2,0	12
14	16,0	3,8	0,5	8	1,0	12	2,0	12
15	14,0	4,1	0,5	12	1,0	12	1,5	12
16	12,0	4,6	0,5	12	1,0	12	1,5	12
17	10,0	5,2	0,5	12	1,0	12	1,5	12
18	8,0	6,1	0,5	12	1,0	12	1,5	12
19	6,0	7,4	0,5	12	1,5	24	1,5	12
20	4,0	9,7	1,0	24	1,5	24	1,0	12
21	2,0	15,5	0,5	24	1,0	24	1,0	12
22	1,0	24,8	0,5	24	1,0	24	1,5	24
23	0,5	39,5	0,5	24	0,5	24	1,0	24

Legende: Maximale Dosierungen im Rahmen der in
Tabelle 7 definierten Gefährdungsstufen.
(siehe auch Tabelle 13)

Tabelle 16
Cephaloridin mit Größter als mg/ml

NR	INHL	KRKA	WZ	DOS	DI	N 90	WZ	FWZ	WZ	FWZ	WZ	FWZ	WZ	FWZ	WZ	FWZ	WZ	FWZ
1	150,0	0,8	64		5	1	6,8	2,2	153	13	48	6	2					
2	120,0	0,9	59		6	1	6,0	1,8	119	14	38	5	2					
3	80,0	1,2	79	2,0	6	1	7,1	2,1	120	14	40	5	2					
4	70,0	1,4	83	1,5	6	1	7,1	1,5	81	10	28	3	1					
5	60,0	1,5	84	1,5	6	1	5,7	1,5	82	10	29	3	1					
6	50,0	1,7	94	1,0	5	1	6,3	7,7	83	10	31	4	2					
7	45,0	1,9	97	1,0	5	1	7,1	1,9	84	10	36	4	2					
8	40,0	2,0	101	1,0	6	1	5,2	1,5	119	14	38	5	2					
9	35,0	2,2	106	1,5	8	1	6,2	1,3	120	14	40	5	2					
10	30,0	2,5	112	1,5	8	1	7,5	2,1	82	10	29	3	1					
11	25,0	2,8	120	1,5	8	1	6,5	1,8	83	10	31	4	2					
12	20,0	3,2	129	1,0	8	1	6,9	1,8	84	10	32	4	2					
13	18,0	3,5	134	1,0	8	1	7,7	1,9	85	10	33	4	2					
14	16,0	3,8	140	1,0	8	1	8,7	2,1	86	10	34	4	2					
15	14,0	4,1	147	1,0	8	1	9,0	2,2	87	10	35	4	2					
16	12,0	4,6	155	0,5	8	1	9,6	2,2	88	10	36	4	2					
17	10,0	5,2	165	0,5	8	1	10,0	2,2	89	10	37	4	2					
18	8,0	6,1	179	1,5	12	1	10,4	2,2	90	10	38	4	2					
19	6,0	7,4	198	1,0	12	1	10,8	2,2	91	10	39	4	2					
20	4,0	9,7	228	1,0	12	1	11,2	2,2	92	10	40	4	2					
21	2,0	15,5	291	0,5	12	1	11,6	2,2	93	10	41	4	2					
22	1,0	24,8	371	1,0	24	1	12,0	2,2	94	10	42	4	2					
23	0,5	39,5	474	0,5	24	1	12,4	2,2	95	10	43	4	2					

Legende : Siehe auch Tabelle zu den Tabellen 11 und 12

Empfindlichkeit der Bakterien gegen Ampicillin

Bakterienart	Zahl der Stämme	Minimale Hemmkonzentrationen (mcg/ml)			
		Ampicillin	Pc-G	Tetracyc.	Chl.
Staph. pyogen. (Oxford)	1	0,05	0,02	0,25	2,5
Staph. pyogen. (Smith)	1	0,05	0,02	0,25	2,5
Staph. aureus	5	0,05-0,06	0,01-0,02	0,12-0,25	2,5-5
Strep. pyogen. Typ β	3	0,01-0,02	0,005-0,06	0,25	2,5
Strep. pyogen. Typ α	2	0,01-0,02	0,005	0,25	1,25-
Diplococcus pneumoniae	3	0,02-0,05	0,05-0,1	0,25	1,25-
Streptococcus faecalis	4	1,25-5,0	1,25-12,5	1,25-12,5	2,5-5
Neisseria catarrhalis	1	0,12	0,005	0,6	0,25
Neisseria gonorrhoeae	1	0,25	0,1	0,05	0,25
Neisseria meningitidis	1	0,25	0,05	2,5	2,5
Bordetella pertussis	1	1,0	1,0	1,0	1,0
Haemophilus influenzae	3	0,25-0,5	0,5	0,5-1,25	0,5
Haemophilus parainfluen.	1	0,12	0,25	1,25	0,5
Alcaligenes faecalis	1	5,0	5,0	2,5	5,0
Escherichia coli	5	2,5-5,0	25,0-50,0	2,5-5,0	2,5-5
Aerobacter aerogenes	1	250,0	250,0	1,25	1,25
Klebsiella pneumoniae	1	1,25	6,25	1,25	2,5
Shigella shigae	1	0,5	5,0	0,6	2,5
Shigella schmitzi	1	0,6	5,0	0,6	2,5
Shigella flexneri	1	1,25	12,5	1,25	2,5
Shigella sonnei	1	5,0	50,0	5,0	2,5
Salmonella paratyphi A	1	0,6	6,25	1,25	2,5
Salmonella paratyphi B	1	1,25	5,0	2,5	5,0
Salmonella typhi	1	0,25	2,5	2,5	2,5
Salmonella typhi mur.	1	1,25	6,25	-	5,0
Proteus vulgaris	2	5,0	5,0-25,0	0,6-62,5	1,25-1
Proteus mirabilis	1	1,25	5,0	62,5	12,5
Proteus morgani	1	62,5	500,0	0,5	6,25
Brucella abortus	1	0,78	-	-	-
Pseudomonas pyocyanea	1	250,0	500,0	50,0	125,0

Die angegebenen minimalen Hemmkonzentrationen beziehen sich auf Untersuchungen von Rolinson und Stevens [47]. Vergleiche dazu Tabelle 18.

Tabelle 18

Empfindlichkeit der Bakterien gegen Ampicillin (in mcg/ml)

Bakterienart	geprüfte Stämme	MHK	Bakterizidie	
			partiell	total
Staph. aur. haem. sensibel gegen Pc-G	11	0,073	0,091	18,3
Staph. aur. haem. resistent gegen Pc-G	5	80,0	90,0	90,0
Haemolysierende Streptokokken	5	0,0192	0,0242	0,112
Meningokokken	3	0,0467	0,0467	0,049
Pneumokokken	6	0,009	0,012	0,012
Enterokokken	20	1,118	1,67	> 100
Escherichia coli	50	17,67	18,95	25,0
Salmonella typhi	12	0,556	0,653	14,24
Salm. paratyphi	6	1,691	2,486	35,61
Salm. typhi murium	2	1,56	1,56	50,73
Proteus mirabilis	50	2,71	5,07	33,0
Proteus morgani	10	> 100	> 100	> 100
Proteus rettgeri	5	> 100	> 100	> 100
Proteus vulgaris	5	> 100	> 100	> 100
Klebsiella	8	50,0	75,8	87,0
Ps. aeruginosa	10	> 100	> 100	> 100

Legende: Die Tabelle wurde nach Angaben von Naumann [38, 40] zusammengestellt. Es ist jeweils das geometrische Mittel aller bei den geprüften Stämmen gefundenen Werte angegeben. Bei einzelnen Stämmen sind z.T. erhebliche Abweichungen möglich.

Tabelle 19

Empfindlichkeit der Bakterien gegen Cephaloridin

Bakterienart	geprüfte Stämme	Die Konzentrationen sind in mcg/ angegeben.		
		MHK	Bakterizidie partiell	total
Staph. aur. haem. ohne Penicillinase- bildung	20	0,024	0,042	5,08
Staph. aur. haem. mit Penicillinase- Bildung	50	0,12	0,55	14,36
Diplococcus pneumoniae	15	0,0069	0,0085	0,0085
Haemolysierende Streptokokken	15	0,0023	0,0023	0,006
Enterokokken	20	18,95	87,05	100
Proteus mirabilis	50	16,5	20,3	66,0
Proteus morgani	10	> 100	> 100	> 100
Proteus rettgeri	5	> 100	> 100	> 100
Proteus vulgaris	5	> 100	> 100	> 100
Escherichia coli	50	10,88	13,4	18,95
Klebsiella	8	12,5	18,9	30,7
Salmonella sp.	10	2,91	3,35	61,55
Ps. aeruginosa	10	> 100	> 100	> 100
Vergrünend wachsende Streptokokken	5	0,085	0,085	0,17

Legende: Die Tabelle wurde nach Angaben von Naumann [40] zusammengestellt. Es ist jeweils das geometrische Mittel aller bei den geprüften Stämmen gefundenen Werte angegeben. Bei einzelnen Stämmen sind z.T. erhebliche Abweichungen möglich.

Tabelle 20

Vergleich der Aktivität in vitro (in mcg/ml) zwischen
Ampicillin und Cephaloridin

Bakteriesart	geprüfte Stämme	Ampicillin			Cephaloridin		
		MHK	Bakterizidie partiell	total	MHK	Bakterizidie partiell	total
Enterokokken	20	1,13	1,67	> 100	13,95	87,05	> 100
Prot. mirabilis	50	2,71	5,07	33,0	16,5	20,3	66,0
Prot. morgani	10	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
Prot. rettgeri	5	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
Prot. vulgaris	5	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100
Escherichia coli	50	17,67	18,95	25,0	10,83	13,4	18,95
Klebsiella	8	50,0	75,3	87,0	12,5	18,9	30,7
Salmonella sp.	10	1,02	1,26	14,36	2,91	3,35	61,55
Ps. aeruginosa	10	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100	> 100

Legende: Die Tabelle wurde von Naumann [40] zusammengestellt.

Es ist jeweils das geometrische Mittel aller bei den
geprüften Stämmen gefundenen Werte angegeben. Bei
einzelnen Stämmen sind z.T. erhebliche Abweichungen
von den aufgeführten Werten möglich.

Tabelle 21

Alphabetische Aufführung der in dieser Arbeit verwendeten Symbole

D od. DOS	Dosis in Gramm
DI od. DOSINT	Dosierungsintervall
DN	Erhaltungsdosis in Gramm
DT	Dosis pro Tropf bei einer Tropfmenge von 500 ml
D 1	1. Dosis oder Initialdosis
e	Grundzahl der natürlichen Logarithmen = 2, 71 828
F	Flüssigkeitsmenge, die pro Minute einzulaufen hat, um bei der angegebenen Antibiotikakonzentration im Tropf den gewünschten Blutspiegel zu erhalten.
F (vor einem Symbol)	Fehler der betreffenden Größe, d.h. die einfache Standardabweichung
FS	Initialdosis bei einer Tropfinfusion, d.h. die Füllmenge der Spritze, die dem Tropf zugesetzt werden muß.
GEW	Gewicht eines Patienten in kg
GS	Gefährdungsstufe nach Tabelle 7
HWZ	Halbwertszeit in Minuten
IC od. INUL	Inulin-clearance in ml/min
KREA od. PK	Plasmakreatinin in mg%
M	Substanzmenge in mg
MHK	Minimale Hemmkonzentration eines Keimes gegenüber einem Antibiotikum (Angaben in mcg/ml)
NR	Nummer eines Behandlungsfalles
N 90	Kumulationszahl = Angabe, nach wieviel Dosierungen mindestens 90% der angegebenen Blutspiegel erreicht werden. Die Berechnung erfolgte nach Gleichung (1)
R	Virtueller Serumspiegel, extrapoliert auf den Zeitpunkt Null, d.h. der Serumspiegel, der sich rein rechnerisch - bei Annahme sofortiger Verteilung des Antibiotikums - zum Zeitpunkt der ersten Injektion ergibt.
ST	Tropfdauer (Zeit in Stunden)
t	Zeit
T	Dosierungsintervall
T'	Beliebiger Zeitpunkt in einem Dosierungsintervall
Y	Serumspiegel
YEFF	Effektiver Serumspiegel, errechnet nach (9)
YMAX	Maximaler Serumspiegel, errechnet nach (7)
YMIN	Minimaler Serumspiegel, errechnet nach (8)
V	Tropfgeschwindigkeit
VT	Tropfvolumen in Litern
VV	Verteilungsvolumen
VV%	Verteilungsvolumen in % des Körpergewichtes
Z	Zeit, in der ein Tropf eingelaufen sein muß

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. Apicella, M.A., Perkins, R.L., Saslow, S.: Am. J. Med. Sciences 251 267 (1966), Cephaloridine treatment of bacterial infections.
2. Atkinson, R.M., Currie, J.P., Davis, B., Pratt, D.A.H., Sharpe, H.M., Tomich, E.G.: J. Toxicol. appl. Pharmacol. in the press (1966), Acute toxicity of cephaloridine, an antibiotic derived from cephalosporin C.
3. Auhagen, E. und Walter, A.M.: Halbsynthetische Penicilline Arzneimittel-Forschung, 8 , 733-735 , 1962
4. Auhagen, E., Gloxhuber, Ch., Hecht, G., Knott, Th., Rauenbusch, E., Schawartz, J., Schmid, J., Scholtan, W., Walter, A.M.: Propicillin - Baycillin, Arzneimittel-Forsch. 8 , 751-770 1962
5. Auhagen, E., Gloxhuber, Ch., Hecht, G., Knott, Th., Otten, H., Rauenbusch, E., Schmid, J., Scholtan, W., Walter, A.M.: Oxacillin - Stapenor, ein penicillinasefestes Oralpenicill . Arzneimittel-Forsch. 8 , 781-791 , 1962
6. Auhagen, E., Gloxhuber, Ch., Hecht, G., Knott, Th., Otten, H., Rauenbusch, E., Risse, K.H., Schmid, J., Scholtan, W., Walter, A.M.: Ampicillin - Binotal, ein Breitspektrum-Penicillin. Arzneimittel-Forschung, 8 , 791 - 801, 1962
7. Barber, M., Waterworth, P.M.: Brit. Med. J. II 344-349 , (1964)
8. Bauer, K., Hiltmann, R., Schmid, J., Auhagen, E.: Medizin und Chemie, Band V 1956, Neue kristallisierte Penicillin-salze und ihre Prüfung auf Depotwirkung am Kaninchen.
9. Berlyne, G.M., Shaw, A.B., Nilwarankur, S.: Nephron 2 (1965) 129 , Dietary treatment of chronic renal failure.
10. Bloomer, H.A., Barton, L.J., Maddock, R.K.: J. Am. Med. Ass. 200 (1967) 122 , Penicillin-induced encephalopathy in uremic patients.
11. Brass, H., Heintz, R.: Dtsch. Med. Wschr. 93 177 (1968) Antibiotikadosierung bei Niereninsuffizienz.

12. Cohen, P.G., Romansky, M.J., Johnson, A.C.: Antimicrobial Agents and Chemotherapy 900 - 908 (1965), Laboratory and clinical evaluation of cephaloridine in 78 patients.
13. Daikos, G.K., Kontomichalou, P., Tsokos, G.: Antimicrobial Agents and Chemotherapy 908 - 915 (1965)
14. Davis, A., Seligman, S.J., Hewitt, W.L., Finegold, S.M.: Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1963 , Am. Soc. Microbiol. 272 - 277 (1964)
15. Doering, P., Schroeter, H., Schubert, W., Schwab, M.: Klin. Wschr. 31 489 (1953) , Die endogene Kreatininclearance beim nierenkranken Menschen.
16. Dost, F.H.: Grundlagen der Pharmakokinetik, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1968
17. Flux, G., Nunnery, A.W., Riley, H.D.: Antimicrobial Agents and Chemotherapy 933 - 936 (1965)
18. Giovanetti, S., Maggiore, O.: Lancet I (1964) . 1000 Low protein diet in uremia.
19. Gonella, J.S., Olexy, V.M., Jackson, G.G.: Am. J. Med. Sciences 254 71 (1967) , In vitro and clinical effects of cephaloridine antibiotics.
20. Gourevitch, A., Hunt, G.A., Pursiano, T.A., Carmack, C.C., Moses, A.J., Lein, J.: Antibiotic Agents and Chemotherapy, 11 Nr. 12 , 780 - 789 , (1961) , Microbiological evaluation of 5-Methyl-3-Phenyl-4-Isoxazolyl Penicillin.
21. Hermans, P.E., Martin, J.K., Needham, G.M., Nichols, D.R.: Antimicrobial Agents and Chemotherapy 879 - 887 (1965)
22. Höffler, D., Offermann, G., Frenz, H.: Dtsch. Med. Wschr. 93 443 (1968) , Der intravenöse Phenolrottest. Klinische Anwendung und Aussagefähigkeit.
23. Höffler, D., Stegemann, J., Scheler, F.: Ampicillin-Spiegel in Serum und Harn bei eingeschränkter Nierenfunktion, Dtsch. Med. Wochenschrift 5 , 206- 210 (1966)
24. Holloway, W.J., Scott, E.G.: Antimicrobial Agents and Chemotherapy , 916 - 921 (1965)
25. Kabins, S.A., Cohen, S.: Antimicrobial Agents and Chemotherapy 922 - 932 (1965)

26. Kavanagh, F.: Analytical microbiology, New York, Academic Press 1963
27. Kienitz, M.: Ampicillin, ein neues Breitspektrum-Penicillin Empfindlichkeitstestungen und Blutspiegeluntersuchungen, Arzneimittel-Forschung 8 , 801 - 803, 1962
28. Kislak, J.W., Steinheimer, E.W., Finland, M.: Am. J. Med. Sciences 251 433 (1966), Cephaloridine, activity in vitro and absorption and urinary excretion in normal young men.
29. Kluthe, R., Quirin, E.: Diätbuch für Nierenkranke, Stuttgart 1968
30. Landes, R.R., McCormick, B.H., Graham, R.H., Melnick, J.: The Journal of Urology 97 (1967), Cephaloridine: A new broad spectrum antibiotic. Effectiveness in urogenital infections.
31. Losse, H., Gast, K.U., Westerooer, S.: Med. Welt 19 , 62 (1968), Probleme der antibakteriellen Therapie während der Peritoneal- und Hämodialyse.
32. McMurdoch, J., Speirs, C.F., Geddes, A.M., Wallace, E.T.: Brit. Med. J. II 1238 - 1240 (1964)
33. Mössner, G., Maurer, H.: Die praktische Bedeutung der neuen halbsynthetischen Penicilline (erste klinische Erfahrungen) Hippokrates 16, 654 - 661 (1963)
34. Mössner, G., Maurer, H.: An orally absorbed penicillin that resists penicillinase, New Engl. J. Med. 265, 1016, (1962)
35. Mössner, G., Maurer, H., Flege, M.: Med. Klin. 60 , 1944 - 1951, (1965)
36. Muggleton, P.W., O'Callaghan, C.H., Stevens, W.K.: Brit. Med. J. II 1238 - 1240 (1964) Laboratory evaluation of a new antibiotic - cephaloridine (ceporin)
37. Naumann, P.: 5-Methyl-3-Phenyl-4-Isioxazolyl Penicillin, Arzneimittel-Forschung, 7 , 645 - 652 (1962)
38. Naumann, P.: Ampicillin - Antibakterielle Aktivität und Wirkstoffkonzentrationen in vivo. Arzneim.-Forsch. 12, 984 - 992 (1962)
39. Naumann, P.: Experimentelle und klinische Untersuchungen zur parenteralen Anwendung von Ampicillin , Dtsch. Med. Wochenschrift 24 1085 - 1092 (1965)

40. Naumann, P.: Bakteriologische und pharmakologische Eigenschaften der neuen Cephalosporin-Antibiotika II Cephaloridine , *Arzneim.-Forsch.*, 17, 469 - 481 (1967)
41. New, P.S., Wells, C.E.: *Neurology* 15 1053 (1965)
Cerebral toxicity associated with massive intravenous penicillin therapy.
42. Oberzill, W.: *Mikrobiologische Analytik*, Nürnberg 1967
43. Oldstone, M.B.A., Nelson, E.: *Neurology* 16 693 (1966)
Central nervous system manifestations of penicillin toxicity in man.
44. Parker, R.H., Kalinske, R.W., Hoeprich, P.D.: *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* (1967) Abstracts of papers, Cephaloridine therapy of endocarditis and other life-threatening infections.
45. Perkins, R.L.: *Intern. Zeitschr. klin. Pharm.* 1968 Sonderheft Juli, 49, Cephalothin and Cephaloridine: Comparative clinical and laboratory appraisal
46. Plömpel, M.: *Biochemische Wirkungsmechanismen und antibakterielle Wirkungsweise der Antibiotika* , Die Therapiewoche 20 (1965)
47. Rolinson, G.N., Stevens, S.: *Brit. Med. J.* II, 191 - 196 (1961)
48. Rolinson, G.N.: *Postgrad. Med. J. Suppl.* vol. 40 20 (1964) The significance of protein binding of penicillin.
49. Ruedy, J.: *Canad. Med. Ass. J.* 94 1342 (1966), A clinical trial of cephaloridine
50. Schaefer, K., Schaefer, P., Koeppe, P., Opitz, A., Höffler, D.: *Dtsch. Med. Wschr.* 93, 1018 (1968), Untersuchungen zur Frage der urämischen Osteopathie. Störungen der intestinalen Calcium-Resorption in Abhängigkeit von der Nierenfunktion.
51. Scheida, N., Ahlers, J., Scheidová, L.: *Dtsch. Gesundheitswesen* 20 2265 (1965), Zur Frage der Wahl von Antibiotika bei oligo-anurischen Zuständen.
52. Scholtan, W. und Schmid, J.: *Arzneim.-Forsch.* 12 , 741 (1962)

53. Schwab, M.: Methodik und Indikation moderner Nierenfunktionsprüfungen, Verhlg. Dtsch. Ges. Inn. Med. (1963)
54. Seamans, K.B., Gloor, P., Dobell, A.R.C., Wyant, J.P.: New Engl. J. Med. 278 831 (1968) , Penicillin-induced seizures during cardiopulmonary bypass.
55. Seftel, H.C.: Medical Proceedings 11 44 - 51 (1965)
56. Smith, H., Lerner, P.J., Weinstein, L.: Arch. Intern. Med. 120 47 (1967) , Neurotoxicity and "massive" intravenous therapy with Penicillin - a study of possible predisposing factors.
57. Stewart, G.T., Holt, R.J.: Lancet 2 , 1305 - 1309 (1964) Laboratory and clinical results with cephaloridine.
58. Stewart, G.T., Coles, H.M.T., Nixon, H.H., Holt, R.J.: Brit. Med. J. II , 200 - 206 (1961)
59. Stille, W.: Hochdosierte Ampicillin-Therapie (10 g täglich i.v.), Die Medizinische Welt 18 (N.F.) 1111 - 1114 (1967)
60. Tuano, S.D., Brodie, J.L., Kirby, L.M.M.: Antimicrobial Agents and Chemotherapy 101 (1966) , Abstracts of papers
61. Welles, J.S., Gibson, W.R., Harris, P.H., Small, R.M., Anderson, R.C.: Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 863 - 869 (1965)
62. Wick, W.E., Boniece, W.S.: Applied Microbiology 13 , 248 - 253 In vitro and in vivo laboratory evaluation of cephaloglycin and cephaloridine.
63. Artikel ohne Angabe des Verfassers in Pro Medico 37, 89 (1968) , Antibiotika-Dosierung bei Niereninsuffizienz.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Ampicillin und Cephaloridin werden überwiegend renal ausgeschieden. Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sind höhere Serumspiegel zu erwarten als bei Normalpersonen. Extrem hohe Serumspiegel können aber zu toxischen Folgen führen. Es wurden deshalb Dosierungsrichtlinien erarbeitet, die die Nierenfunktion berücksichtigen. Als für die vorliegenden Zwecke bestes und einfachstes Maß der Nierenfunktion wurde der Plasmakreatininspiegel verwendet. Bei der Untersuchung des Ampicillins wurde von 23 Nierenkranken mit Plasmakreatininwerten zwischen 1 und 19 mg % und 11 nieren-gesunden Normalpersonen die Halbwertszeit und das Plasmakrea-tinin gemessen, die entsprechenden Untersuchungen des Ce-phaloridins erfolgten an 21 nierenkranken Patienten und 11 Normalpersonen. Die Antibiotikakonzentration im Serum wurde biologisch im Plattenlochtest ermittelt. Die gefundenen Serum-Antibiotika-Spiegel wurden einer Regressionsanalyse unterzogen. Es zeigte sich, daß die Elimination einer Exponentialfunktion folgt. Aus den Meßergebnissen wurden die mittleren Verteilungs-volumina und die mittleren Halbwertszeiten der beiden Anti-biotika berechnet. Das Verteilungsvolumen beider Substanzen entsprach praktisch dem Extrazellulärraum, es betrug nämlich für Ampicillin $19,3 \pm 1,62$ % des Körpergewichts und für Cephaloridin $18,87 \pm 2,01$ % des Körpergewichts. Die Abhängig-keit der Halbwertszeiten von der Nierenfunktion ließ sich am besten durch eine Potenzfunktion ($HWZ = B \cdot PK^A$) darstellen. Nach der von DOST angegebenen Gleichung für den Blutspiegel-verlauf bei wiederholten intravenösen Injektionen ließen sich nunmehr Blutspiegel zu jedem beliebigen Zeitpunkt bei jeder beliebigen Dosis und beliebigen Dosisintervallen sowie für

jedes Körpergewicht schätzen. Da entsprechende Berechnungen auch bei großer Übung und Verwendung ausgezeichneter Tisch-rechenmaschinen viel zu umfangreich wären, wurden die Schätzungen mittels Computerprogrammen vorgenommen. In der Praxis ist es oft vorteilhafter, einen bestimmten Blutspiegel vorzugeben und nach der hierfür zu applizierenden Dosis und den Dosisintervallen zu fragen. Es wurden deshalb auch hierfür entsprechende Programme geschrieben und in Tabellen zusammen-gefaßt. Soll ein relativ hoher Serumspegel erreicht werden, toxische Bereiche aber nicht überschritten werden, erweist sich die Tropfinfusion als die beste Applikationsart.

Von den DOST'schen mathematischen Modellen ausgehend, wurden hierfür ebenfalls Programme angefertigt. Sie geben für be-stimmte geforderte Serumspegelgrößen die Initialdosis, die Tropfdauer und die Dosis pro Tropf an. Nach den in der Literatur angegebenen bakteriologischen und toxikologischen Daten sowie den eigenen Plasmaspiegelschätzungen - basierend auf den experimentell ermittelten pharmakokinetischen Daten - werden Dosierungsrichtlinien in tabellarischer Form angegeben, die den Grad der Nierenfunktion berücksichtigen.

Herrn Dr. Ing. P. KOEPPE, Strahleninstitut der
Freien Universität Berlin, bin ich für die Erarbeitung
der Computerprogramme und die Durchführung der Berechnungen
zu großem Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Ich wurde am 5. 1. 1943 in Berlin geboren. Im Jahre 1943 wurde ich in Berlin - Steglitz eingeschult und besuchte sechs Jahre lang die Grundschule. Danach ging ich zwei Jahre auf die Oberschule Wissenschaftlichen Zweiges (Gymnasium), wechselte dann aber auf die Oberschule Technischen Zweiges (Mittelschule) über. Nach der dort bestandenen Abschlußprüfung im Jahre 1959 entschloß ich mich, das Abitur nachzuholen. Ich besuchte eine Aufbauklasse - West. 1963 erwarb ich das Reifezeugnis in der Robert - Koch - Schule (Berlin 61). Anschließend studierte ich zwei Semester Volkswirtschaft an der Freien Universität Berlin. Im Jahre 1964 entschied ich mich für das Medizinstudium. Ein Jahr später bestand ich das Vorphysikum an der Freien Universität Berlin und 1966 das Physikum. Das Staatsexamen beendete ich im Sommer 1970. Zur Zeit besitze ich die Erlaubnis, mich als Medizinalassistent zu betätigen.

Die praktischen Versuche für meine Dissertationsarbeit habe ich 1968/69 in der II. Medizinischen Klinik am Klinikum Westend der Freien Universität unter Anleitung ihres damaligen Leiters Herrn Professor Dr. med. M. Schwab und mit Unterstützung der Herren Dr. med. D. Höffler und Dr. ing. P. Koeppel durchgeführt.

